

Aus der Haematologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. Hans Hirschfeld)
des Institutes für Krebsforschung der Universität Berlin.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Blumenthal).

Autohämagglutination Geldrollenbildung und Senkungsgeschwindigkeit

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich - Wilhelms - Universität zu Berlin

Vorgelegt von

Georg Walther

aus Dresden

Tag der Promotion: 10. Okt. 1930

1929

AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT M. B. H.
LEIPZIG

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Friedrich
Dekan: Prof. Dr. v. ~~Eicken~~

Referent: Prof. Dr. v. Bergmann

Meinem Bruder Otto

zu eigen

Aus der hämatologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. HANS HIRSCHFELD) des
 Institutes für Krebsforschung der Universität Berlin
 (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. BLUMENTHAL).

Autohämagglutination, Geldrollenbildung und Senkungsgeschwindigkeit.

von

Georg Walther.

Erster Teil: Geldrollenbildung.

I. Historisches.

Eine frühe Schilderung der Geldrollenbildung roter Blutkörperchen geben: DE SENAC (1749): „trois ou quatre globules assemblés ou pressés les uns par les autres“, und HEWSON (1777): „red particles of blood... with their sides parallel like a number of coins“. HOME (1818) nimmt an, daß die Blutkörperchen von der Hülle des Blutfarbstoffes befreit sein müßten, ehe sie sich vereinigen könnten: „a line composed of four globules with lateral indentations... globules enveloped in their colouring matter are not seen to run together... attraction only takes place between globules deprived of their colour“. Im Jahre 1858 schreibt LISTER, daß sein Vater zusammen mit HODGKIN 1827 als erster die Geldrollenbildung entdeckt habe. Ihm scheinen also die früheren Angaben der drei genannten Autoren entgangen zu sein. LISTER beobachtete eine Verstärkung des Prozesses durch Zusatz säurefreier Gummi-Arabikum-Lösung. Eine Spur beigefügter Essigsäure hob diese Wirkung vollkommen auf. Er fand Verminderung oder Verlust der Geldrollenbildung, wenn der Tropfen Bluts der Einwirkung von Cantharidentinktur, Crotonöl, Olivenöl, Chloroformdämpfen, hohen Temperaturen (158°F) ausgesetzt war, oder einer ungereinigten, schweißbedeckten Fingerbeere entnommen wurde. Auftreten der Glockenform der Erythrozyten, Durchleiten galvanischen Stromes und Ammoniakdämpfe blieben ohne Einfluß auf den Vorgang. LISTER hält die Geldrollenbildung für unabhängig von der Viskosität des Suspensionsmediums und von der Fibrinkoagulation, da sie vor der Gerinnung und auch im defibrinierten Blut auftritt. Er betrachtet sie als das Resultat der Klebrigkeit und der bikonkaven Scheibenform der Blutkörperchen. Die Bildung zylindrischer Aggregate im Froschblut sei wegen der bikonvexen Form der Erythrozyten unmöglich. Die Klebrigkeit der Zelloberfläche, die auch von ROBIN (1858) als Ursache der Geldrollenbildung angesprochen wird, findet LISTER auch gegenüber Leukozyten und Glasflächen. Strömungen und Deckglas-

druck ließen schwanzartige Fortsätze am angeklebten Ende der Blutkörperchen erscheinen. Besonders starke Klebrigkeit besaßen die Erythrozyten einer schwerverwundeten Fledermaus, welche mit ihren Kanten aneinander hafteten und sich erst durch starken Druck trennen ließen. Eine Verstärkung der Geldrollenbildung beschreibt LISTER bei entzündlichen Erkrankungen, JONES (1851) bei je einem Fall von Peritonitis, Perikarditis und Pneumonie.

II. Namengebung.

BRINKERHOFF und SOUTHARD unterscheiden zwei Formen der Blutkörperchenvereinigung. 1. Die „streptic form“ (homoagglutinate). 2. Die „staphylic form“ (poikilagglutinate). Gegenüber der anschaulichen Bezeichnung „Geldrollen (rouleaux, piles en monnaie)“ hat sich der Ausdruck „streptic form“ nicht durchsetzen können.

III. Geldrollenbildung bei Tieren.

Froschblut zeigt geringe (BUB) oder gar keine Geldrollenbildung (LISTER, RANVIER). DOGIEL hielt einen Frosch bis zum Auftreten eines Linsenkataraktes in 10% iger Kochsalzlösung. Im Herzblut fand sich keinerlei Geldrollenbildung. Schwache Grade beschreibt DOGIEL bei Taube, Hecht, BUB bei Hammel, Kalb, Ochse, Schwein, Maus, WEBER und SUCHARD bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte. Starke Geldrollenbildung beobachteten: FAHRAEUS, WEBER und SUCHARD beim Hund, LATTES, DE HAAN, FAHRAEUS, WEBER und SUCHARD beim Pferd. Nach SIRACUSA ist Geldrollenbildung wie Senkungsgeschwindigkeit am schwächsten beim Rind, wird stärker von Glied zu Glied der Reihe: Meerschweinchen, Kaninchen, Schwein, Hund, Katze, Pferd.

IV. Geldrollenbildung und Zirkulation.

Geldrollen kommen nach HAYEM auch im zirkulierenden Blute vor. RETTERER leugnet dies, da er in Dünnschnitten durch doppelt unterbundene Venen vom Hund, Meerschweinchen, Kaninchen nichts davon sah. WEIDENREICH betrachtet die Geldrollenbildung als Folge eingetretener Stase, PONDER beobachtet sie in den für einigen Sekunden gesperrten Mesenterialblutgefäßen der Maus. Nach FAHRAEUS stellen sich höhere Grade im Gefäßsystem erst bei Verminderung der Flüssigkeitsbewegung ein. WEBER und SUCHARD injizierten in die doppelt unterbundenen Jugularvenen eines Kaninchens Osmiumsäurelösung und fanden die Blutkörperchen in Geldrollenform fixiert. Sie wiesen den Vorgang ferner im strömenden Blute der Mesenterialgefäße eines kurarisierten Hundes nach. JOLLY sah Geldrollen in den Mesenterialvenen eines kurarisierten Kaninchens und im zirkulierenden Blut des Fledermausflügels.

V. Geldrollenbildung und Gerinnung.

LISTER, RANVIER, WEBER und SUCHARD, SCHWYTZER und KERNBACH halten beide Prozesse für unabhängig voneinander, da sie Geldrollenbildung vor Eintritt der Gerinnung als auch im defibrinierten oder im Zitratblut sahen. LANDOIS, DOGIEL behaupten, daß die Bedingungen, welche die Fibrinbildung im Blute verlangsamen oder beschleunigen, im gleichen Sinne auf die Geldrollenbildung wirken. DOGIEL, ROLLET folgern aus der Beobachtung der verlangsamt Geldrollenbildung im defibrinierten Blute, daß die klebrige Substanz, welche die Erythrozyten aneinander haften ließe, Fibrin sei. Bei einem Patienten mit Pneumonie fand DOGIEL fast momentane Geldrollenbildung bei gleichzeitig rascher Ausscheidung von Fibrin.

Bei Druck auf das Deckglas treten zwischen den einzelnen Blutkörperchen eine Rolle vor Eintritt völliger Trennung dünne Fäden auf (LISTER), welche von ROBIN für die ausgezogene klebrige Substanz der Erythrozyten, von DOGIEL für Fibrin gehalten werden, welches von den Blutkörperchen ausgeschieden würde. BUB beobachtet das Auftreten dieser Interglobularfäden in besonders starkem Maße bei einem Fall von — wahrscheinlich syphilitischer — Milz- und Leberschwellung. WEBER und SUCHARD sahen keine Fäden, wenn die Blutkörperchen sphärisch geworden waren oder sich vollständig getrennt hatten. Da Wasserzusatz die Interglobularfäden, nicht aber Fibrinfäden zum Verschwinden bringt, glauben sie, daß es sich um Substanz der Erythrozyten selbst handeln müsse.

VI. Geldrollenbildung und Isoagglutination.

Geldrollenbildung stellt eine Fehlerquelle bei der Blutgruppenbestimmung dar (HEMPEL, DYKE, WESCESKI). Sie läßt sich durch Zusatz von Lezithin, Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung vermeiden (LATTES, GORONCY). Bei schwacher Verdünnung wird aus den Geldrollen die der echten Agglutination ähnlich sehende Pseudoagglutination, welche im Gegensatz zur Isoagglutination durch stärkere Verdünnung wieder aufgehoben wird (LATTES). Nach KERNBACH erscheint die Geldrollenbildung immer da, wo die Gruppenreaktion fehlt. Serum soll also mit den Blutkörperchen Geldrollen bilden, die es nicht spezifisch isoagglutiniert. Das Geldrollenbildungsvermögen ist ein unspezifisches Phänomen (LATTES, KERNBACH, BIFFI, GORONCY u. a.), es läßt sich nicht absättigen (DEBENEDETTI, CLOUGH und RICHTER, WILTSHIRE) und geht durch Altern des Serums oder Verdünnung verloren, während die Isoagglutination unbeeinflusst bleibt. Der Geldrollenbildungskörper verträgt Temperaturen von 100°, die Isoagglutinine höchstens 70°. Bakterienwachstum im Serum verstärkt, Erhitzen der Blutkörperchen — 38—45° — zerstört die Geldrollenbildung, die Isoagglutination dagegen wird nicht verändert (WILTSHIRE).

VII. Geldrollenbildung und Erkrankungen.

Geldrollenbildung fehlt bei akuten und chronischen Krankheiten (DUDGEON), bei allen Formen von Anämie (TAYLOR, EHRLICH und LAZARUS, WILTSHIRE), Raynaudscher Krankheit (GIBSON), Sonnenstich (FAYRER, ALLBUTT und ROLLESTON), einem Fall von schwerem Ikterus (infolge schneller Stechapfelbildung, BUB). — Sie war langsam und unvollständig bei einem erstickten und einem alkoholvergifteten Hunde (DOGIEL). — Eine Verstärkung fand sich unter entzündlichen Bedingungen (JONES, LISTER, HAYEM, NASSE, BENNIGHOF), bei hypertrophischer Leberzirrhose mit Ikterus (HAYEM), Peritonitis, Perikarditis, Pneumonie (JONES), akutem Rheumatismus, Typhus (SHATTOCK), Eiterung, Pneumonie, akutem Rheumatismus (WILTSHIRE), Magen-Darmkatarrh, Ulcus ventriculi, Magenkrebs, Lues III, Werlhofscher Krankheit, Chlorose, Endocarditis ulcerosa, Nephritis haemorrhagica, Meningitis tuberculosa (BUB).

VIII. Stärkegrad, Festigkeit und Form der Geldrollen.

Die Reaktion wächst in direkter Proportion zur Konzentration der Erythrozyten (SELLARDS), je mehr Blutkörperchen die Wahrscheinlichkeit haben sich zu berühren, desto schneller geht der Vorgang vonstatten (PONDER). Das Maximum der Aggregatdimensionen wird nach FAHRAEUS bei Verwendung 5%iger Blutkörperchensuspensionen erreicht. Zur Feststellung der Durchschnittsgliederzahl einzelner Ketten von verschiedenen Individuen gibt PONDER ein Zählverfahren an. Die Stärke der Geldrollenbildung hängt ab von der Proportion zwischen dem Rest der abstoßenden elektrischen Ladung und den anziehenden Kapillarkräften (SCHWYTZER). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit verläuft bei Tieren (SIRACUSA) und bei Menschen (FAHRAEUS) der Stärke der Geldrollenbildung parallel. LATTES bezeichnet das Maß der Senkung als den quantitativen Ausdruck der Intensität der Geldrollenbildung. In schnellsenkendem (FAHRAEUS), entzündlichem (HAYEM), faserhäutigem (NASSE) Blute sind die Geldrollen von größerer Festigkeit und Länge als normal. HAYEM beschreibt bei einem Fall von hypertrophischer Leberzirrhose mit Ikterus abnorme Festigkeit. Die Aggregate waren durch mittelstarken Deckglasdruck nicht zu trennen. — Blutkörperchen haften um so fester aneinander, je geringer die Molekularkraft des umgebenden Mediums ist (WEIDENREICH), je länger der Kontakt andauert (HEIDENHAIN, WEBER und SUCHARD), denn die im Moment aufwendbare Oberflächenkraft ist proportional dem Umfang der gegenseitigen Begrenzungsflächen. WILTSHIRE schildert Geldrollen von einer gewissen Lockerheit, die Blutkörperchen liegen nur teilweise mit ihren flachen Seitenflächen miteinander im Kontakt. Als Ursache vermutet er beträchtliche Klebrigkeit verknüpft mit relativ geringer Oberflächen-

spannung. Jene spielen die Hauptrolle während des ersten, diese während des letzten Abschnittes der Rollenbildung. Die losen Rollen hätten sich unvollkommen, d. h. nur bis zum Ende der ersten Phase entwickelt. — Die Geldrollen pflegen nach einiger Zeit auseinanderzufallen (HEIDENHAIN, CLOUGH und RICHTER u. a.). Die Wahrscheinlichkeit hierfür wächst mit steigender Gliederzahl der Ketten (PONDER). 5—10%ige Aufschwemmung zerfällt nach 8—10 Stunden, 100%ige nach 48 Stunden; der Zerfall vollzieht sich bei Zimmertemperatur in derselben Zeit, in welcher Verschlechterung der Blutkörperchen eintritt (SELLARDS). Änderung der Lagerungsformen zeigen die Geldrollen bei Lungentuberkulose (DOGIEL), bei Benutzung eingetrockneten und wieder aufgelösten Serums oder Bluts, bei Verdünnung und häufigem Waschen der Blutkörperchen (LATTES). FAHRAEUS wies auf einen schon im 19. Jh. beobachteten Formbestandteil der Geldrollen hin, eine inmitten der Rollen sich bildende farblose Scheibe, die einem zugrunde gehenden Erythrozyten entspricht.

IX. Chemische Beeinflussung der Geldrollenbildung.

a) Gase:

Durchströmendes Kohlenoxyd (WILTSHIRE), wie Kohlenoxydvergiftung des Patienten (ROLLET) blieb indifferent, Kohlendioxyd, Wasserstoff bewirkte Verminderung oder Verlust der Fähigkeit, die Rollenbildung mit Akaziengummi blieb dadurch unbeeinflusst (WILTSHIRE), Ozon zerstört sowohl Blutkörperchen wie Geldrollen (DOGIEL).

b) Flüssigkeiten:

1. Anorganische.

Verminderung oder völliger Verlust der Rollenbildung findet sich auf Zusatz von: Kochsalz in nicht isotonischen Lösungen infolge Formänderung der Blutkörperchen, in isotonischen Lösungen infolge Verdünnung (DOGIEL, FAHRAEUS, WEBER und SUCHARD, LATTES, GORONCY, SCHWYTZER), Kaliumnitrat, Natriumsulfat, Natriumkarbonat infolge Formänderung (WEBER und SUCHARD), Osmiumsäure (WEIDENREICH, WEBER und SUCHARD), Formol, Sublimat (LATTES), Säurezusatz infolge Überwiegens der H-Ionen (SCHWYTZER), Verstärkung der Geldrollenbildung trat ein bei Zusatz von: 1 % Natrium citricum in 0,7%iger Kochsalzlösung (Zusatz von Kalziumchlorid störte nicht, solange er geringer als 0,1 % war), Natronlauge 0,1—0,6 % in 0,9%iger Kochsalzlösung infolge Überwiegens der OH-Ionen, denn im alkalischen Gebiet liegt das Optimum für die Rollenbildung (SCHWYTZER). In einigen Fällen fand BUB Verstärkung der Geldrollenbildung durch Zusatz von Kochsalzlösung. — Das Optimum für Rollenbildung in Kochsalzlösung liegt bei 0,7 %, die untere und obere

Grenze bei 0,5 resp. 1,1 %. Enorme Geldrollenbildung fand sich in 0,7%iger Kochsalzlösung auf Paraffin. Schmelzen des Paraffins zog Aufhören des Prozesses nach sich. Äquimolekulare Lösungen von Bromnatrium, Jodnatrium, Fluornatrium, Bromkalium (bezogen auf 0,7%ige Kochsalzlösung) ergaben keine beträchtlichen Unterschiede gegenüber Chlornatrium (SCHWYTZER). Agglutination — für FAHRAEUS identisch mit Geldrollenbildung — wird hervorgerufen durch Ferrihydrat in kolloider Lösung, Abrin, Rizin. — Salze der Schwermetalle und seltenen Erden, Lanthannitrat, Säuren ergeben Aggregate von anderer Erscheinung als Geldrollen. Die Geldrollenbildung wächst kontinuierlich in einer Kammer über konzentrierter Schwefelsäure (FAHRAEUS).

2. Organisch.

Härten der Blutkörperchen, Gerben in Tannin (WEBER und SUCHARD), Zusatz von Lezithinlösung (LATTES, FAHRAEUS, GORONCY, WEIDENREICH) verhindert den Eintritt der Reaktion. — Verstärkung der Geldrollenbildung wird erzielt durch Zusatz von: Gelatine (WEIDENREICH), 3 % Gelatine in 0,85%iger Kochsalzlösung (SACKUR, FAHRAEUS, WILTSHIRE), Tragacanthgummi (WILTSHIRE), Globulin, Fibrinogen, Acacia, Gummi arabicum, Muzin, Kaseinnatrium, Nukleinsäure (FAHRAEUS). Das Phänomen tritt mit Gelatinelösung nicht ein, wenn die Blutkörperchen 1 Stunde im Brutschrank standen (WILTSHIRE), und wird mit Verringerung des Gelatinegehaltes des Mediums schwächer (WEIDENREICH). Auf 43° erhitzte Blutkörperchen gaben mit Gummilösung noch Agglutination (WILTSHIRE). Die Vermutung von HEIDENHAIN, daß die Geldrollenbildung durch Zusatz von Kristalloiden verstärkt, durch Kolloidzusatz abgeschwächt werden könnte, wurde von WEIDENREICH widerlegt.

X. Suspensionsmedium und Geldrollenbildung.

1. Allgemeines.

a) Viskosität: Zwischen der Viskosität des Suspensionsmediums und der Geldrollenbildung bestehen keine Beziehungen (FAHRAEUS, WILTSHIRE), nach LISTER deshalb, weil die starke Geldrollenbildung auf Gummizusatz durch eine Spur Essigsäure aufgehoben wird, welche die Viskosität nur geringfügig beeinflußt.

b) Osmotischer Druck: Zu Verlust der Geldrollenbildung führen: Veränderungen der normalen osmotischen Verhältnisse (WEBER und SUCHARD), Hypertonie — erst durch das Auftreten der Stechapfelform —, Hypotonie — bei Eintreten der Kugelform und stärkerer Hämolyse — (LATTES); KERNBACH findet trotz Hämolyse die Geldrollenbildung unverändert, SCHWYTZER beschreibt Haufenbildung bei

aufgehobener Rollenbildung infolge osmotisch bedingter Quellung der Blutkörperchen.

c) Konzentration: Geringe Geldrollenbildung findet sich noch bis zu einer Verdünnung von 2:3, wird aber durch Verdünnung von 1:3 oder 1:4 vollkommen aufgehoben (LATTES, KERNBACH) infolge Benachteiligung der Flächenattraktion und Begünstigung der Abstoßung (SCHWYTZER). Änderung der Viskosität spielt dabei keine Rolle, da Verdünnung mit Eiweißlösung von gleicher Viskosität wie das Serum die Geldrollenbildung aufhebt (WILTSHIRE). Durch Eintrocknen und Auflösen entstandene höhere Konzentration des Serums führt zu unregelmäßiger Geldrollenbildung und Pseudoagglutination (LATTES).

2. Plasma und Serum.

Plasma und Serum bilden normalerweise Geldrollen (EHRlich und LAZARUS, PONDER, LATTES, DUDGEON, KERNBACH, BIFFI) sowohl in reinem wie in hochkonzentriertem Zustand (DEBENEDETTI). Der wirksame Bestandteil findet sich bei der Dialyse nicht im dialysierbaren Anteil (LATTES, DEBENEDETTI), er kann nicht absorbiert werden (CLOUGH und RICHTER, DEBENEDETTI). Nach CLOUGH und RICHTER handelt es sich dabei um das Euglobulin. Fibrinogen wirkt stärker als die Serumglobuline und diese stärker als die Serumalbumine (FAHRAEUS). Nach WILTSHIRE spielen die Serumproteide keine Rolle, da Milch trotz Erhitzung auf 100° Geldrollen bildet. — Temperaturen von 48—60° steigern infolge Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine die Geldrollenbildung durch Serum, welche durch Temperaturen von 30°—48° (37° LATTES, DEBENEDETTI) — am stärksten 42° — vermindert wird. Die Abschwächung kann durch Schütteln des Serums während des Erhitzens vermieden werden (FAHRAEUS). BUB beobachtete Verstärkung, PONDER rapide Geldrollenbildung bei 37°. Normalserum verliert die Eigenschaft, Geldrollen zu bilden, nach 12—14 Stunden (WILTSHIRE), vollständig nach 28 Stunden (SELLARDS) oder einigen Tagen (LATTES), und zwar verschieden schnell, wenn es dem gleichen Individuum zu verschiedenen Zeiten entnommen wurde (WILTSHIRE). Die Fähigkeit bleibt erhalten, wenn das Serum vorher auf 56° (SIRACUSA, LATTES, KERNBACH) oder 15 Min. (WILTSHIRE), 45 Min. (SELLARDS) auf 60° erhitzt wurde. Auch erhitztes Serum verliert nach einigen Tagen die Geldrollenbildungsfähigkeit vollkommen und unwiederbringlich (WILTSHIRE). Gewinnung der Sera in der Kälte (GORONCY). Einfrieren und nachfolgendes Auftauen (WILTSHIRE) lassen die Geldrollenbildung unbeeinflusst. — In eingetrockneten Seren bleibt die Fähigkeit unbegrenzt lange erhalten (LATTES, GORONCY, SIRACUSA). Wieder aufgelöst und auf ursprüngliches Volumen gebracht, bildet es nicht ganz regelmäßige, der Pseudoagglutination ähnelnde Rollen (LATTES). — Wachstum von *Bacillus X* (WILTSHIRE)

in Serum rief starke Vermehrung des Geldrollenbildungsvermögens hervor. Wachstum von Streptokokken, teilweise auch *Micrococcus catarrhalis*, Pneumokokken, *Bac. typhi*, *Bac. mallei* in menschlichen Seren, Staphylokokken in Kaninchenserem wirkte verstärkend (WILTSHIRE). KERNBACH hält dagegen Infektion des Serums für bedeutungslos.

3. Körperflüssigkeiten.

Menschliche Milch bildet Geldrollen ebensogut oder besser als frisches Serum (LANDSTEINER, WILTSHIRE), selbst nach 15 Minuten langem Kochen. Wirkungslos blieb reine Ödemflüssigkeit, normaler Liquor, Stauungstranssudate. Schwache Geldrollenbildung: mit Blut vermischte Ödemflüssigkeit, Liquor bei Meningitis, Stauungstranssudate. Starke Geldrollenbildung: tuberkulöse Exsudate, Eiter, Aszites bei Bauchfellreizung, malignen Tumoren, also Flüssigkeiten, welche entzündliche Produkte enthalten. Passive Pleuratranssudate, Karzinomaszites, entzündliche Pleuraexsudate behielten steril aufbewahrt die Fähigkeit 7, 15,5, 17 Monate lang. Bakterienwachstum in pathologischen Körperflüssigkeiten wirkte nicht verstärkend (WILTSHIRE).

XI. Geldrollenbildung vorbehandelter Blutkörperchen.

Mit 2—4 Tage gealtertem oder eingetrocknetem Blut wurde nur unvollständige, unregelmäßige (LATTES) oder gar keine Geldrollenbildung erzielt (KERNBACH). Erkrankungen haben keinen Einfluß auf die Schnelligkeit, mit der dieser Verlust eintritt (WILTSHIRE). Gefaultes sowie einige Stunden nach dem Exitus entnommenes Blut zeigte keine Geldrollenbildung (KERNBACH). Rollenbildung ist nach 22 Stunden unverändert, wenn die Blutkörperchenaufschwemmung bei 0° aufbewahrt wurde, geht aber bei 28—38° nach 1—7—22 Stunden — auch gegenüber Gelatine, normalen und erhitzten Seren und pathologischen Exsudaten (WILTSHIRE) — völlig verloren (SELLARDS). Vielleicht handelt es sich dabei um bakterielle Einflüsse (SELLARDS), vielleicht infolge der erhöhten Temperatur um Beschleunigung des auch beim Altern auftretenden Verlustes (WILTSHIRE). Erhitzen der Blutkörperchen auf 38—50° (Pferdeblutkörperchen 6 Stunden auf 40°, FAHRAEUS) in physiologischer Kochsalzlösung oder im eigenen Serum 5 Minuten auf 48—50° (LATTES), läßt deren Geldrollenbildungsvermögen verschwinden. Auf 43° erhitzte Blutkörperchen agglutinierten noch mit Gummilösung, oberhalb 47° waren sie geschrumpft und ungeeignet zu jeglicher Aggregation. Zu verschiedenen Zeiten entnommene Blutkörperchen desselben Individuums waren verschieden hitzeresistent (WILTSHIRE). Die Geldrollenbildungsfähigkeit geht auch dann verloren, wenn defibriniertes oder Zitratblut während des Erhitzens auf 36—46° geschüttelt wird (FAHRAEUS). Die Geldrollenbildung selbst wird durch leichte Erwärmung verstärkt (BUB, PONDER).

XII. Theorien über Wesen und Ursache der Geldrollenbildung

1. Antigen-Antikörperbindung.

WILTSHIRE glaubt, daß das Geldrollenbildungsvermögen des Serums an einen „serumbody“, das der Blutkörperchen an einen „corpusclebody“ gebunden sei. Eine Anti-Geldrollenbildungssubstanz sei in thermostabilen Vorstufen im Blute vorhanden und nehme dem „Serumkörper“ seine Wirksamkeit. Der Antikörper selbst sei thermolabil und werde erst nach der Blutentnahme allnählich wirksam, durch Bakterienwachstum dagegen inaktiviert.

2. Elastizität der Blutkörperchen.

Elastizität und Schmiegsamkeit der Blutkörperchen sind Bedingungen für das Zustandekommen der Geldrollenbildung (WEBER und SUCHARD), welche die Zellmasse ihrerseits auf Geschmeidigkeit, Duktilität (HAYEM), Ausziehbarkeit (HEIDENHAIN) beansprucht. In einem Fall führt BUB die abnorme Ausziehbarkeit der Erythrozyten auf vermehrte Klebrigkeit und verminderte Elastizität zurück. Verlust der Elastizität (ROLLET), der Biegsamkeit und Geschmeidigkeit (HEIDENHAIN) bedingt Zerfall der Rollen und dürfte zum Teil an der Aufhebung der Geldrollenbildung durch Formol-, Sublimatfixierung (LATTES), durch Härtung, Tanningerbung, Osmiumsäurefixierung (WEBER und SUCHARD) schuld sein.

3. Elektrische Ladung der Blutkörperchen.

Die Erythrozyten tragen eine negative Ladung in Gestalt aller verfügbaren OH-Ionen an der Oberfläche (SCHWYTZER), deren abstoßende Kraft zwischen zwei Blutkörperchen PONDER auf $3 \cdot 6 \cdot (10^{-8})$ Dynen berechnet und dann für unwesentlich hält, wenn mehr als ein schmaler Raum zwischen zwei Blutkörperchen bestände. Geladene Blutkörperchen stoßen sich ab, entladene kleben zusammen. Lanthannitrat wirkt entladend und verstärkt infolgedessen die Geldrollenbildung (FAHRAEUS). Der Grad der Rollenbildung hängt ab von der Proportion zwischen Rest der abstoßenden elektrischen Ladung und den anziehenden Kapillarkräften. Die Dellen haben den Zweck, bei partieller Entladung ein festeres Aneinanderhaften zu verhindern. Die Ladung, die im Leben die Blutkörperchen auseinander- und von der gleichsinnig geladenen Blutgefäßwand abhielt, geht bei Berührung mit Glas durch das Abwandern der OH-Ionen an die Glasoberfläche größtenteils verloren. Platinblechfolie als Objektträger schaltet die beträchtliche Berührungselektrizität zwischen Serum und Glas aus, es kommt zu keinerlei Geldrollenbildung. Sobald die Konzentration der H-Ionen die der OH-Ionen wesentlich übertrifft, wird Geldrollenbildung unmöglich, da die Blutkörperchen sich dann gegenseitig ab-

stoßen. Das Optimum für die Rollenbildung liegt im Alkalischen (SCHWYTZER). WILTSHIRE findet allerdings keinen Unterschied zwischen mit Natriumphosphat angesäuerten und mit Natriumkarbonat alkalisch gemachten Blutproben. — Bei Verdünnung wird durch Vergrößerung der Distanz zwischen den einzelnen Blutkörperchen die Flächenanziehung benachteiligt, die Abstoßung begünstigt. Durch osmotische Störungen gequollene Erythrozyten agglutinieren in Haufen, nicht in Rollen (SCHWYTZER). PONDER findet Geldrollenbildung, wenn beträchtliche Potentialunterschiede zwischen Zellen und umgebendem Medium vorhanden sind; die abstoßenden Kräfte lassen dann nur Kontakte an großen Oberflächen — also die Rollenbildung — bestehen. Sinkt die Potentialdifferenz unterhalb eines bestimmten Punktes, so kommt es zur Agglutination aller Zellen in beliebiger Stellung. Das Fehlen der Geldrollenbildung in Salzlösungen, die Steigerung in erhitztem Serum sind nicht auf Vermehrung bzw. Verminderung der abstoßenden Kräfte zurückzuführen (PONDER).

4. Die Klebrigkeit oberflächlicher Zellschichten.

WEBER und SUCHARD, RETTERER, FAHRAEUS lehnen die Theorie der Klebrigkeit ab. RETTERER führt an, daß Geldrollen dann auch im zirkulierenden Blut auftreten müßten. FAHRAEUS meint, daß die Blutkörperchen in den Stellungen aneinanderhaften müßten, in denen sie sich zuerst berührten. Nach WEIDENREICH spielt die Klebrigkeit eine große Rolle bei der Geldrollenbildung, PONDER bezeichnet sie als den „Schlüssel des Problems“. HAYEM hält die klebrige Substanz für ein Produkt der Blutkörperchen, ROBIN für diejenige Substanz, welche die Interglobularfäden bildet, DOGIEL, ROLLET für Fibrin, welches nach ROLLET sich durch den Beginn einer Schädigung an der Peripherie der Blutkörperchen bildet. — Klebrigkeit der Erythrozyten findet sich auch gegenüber Leukozyten und Glasflächen (LISTER). Veränderung der Oberflächenklebrigkeit erzielten SELARDS, PONDER durch Zusatz erhitzten Serums, FENN durch verschiedenartige Zusätze. Steigerung der Klebrigkeit wird durch Erhöhung der OH-Ionenkonzentration erreicht (SCHWYTZER) und führt zu Bildung unregelmäßiger Haufen (LISTER, SCHWYTZER). Eine Steigerung fand sich in einem Fall von hypertrophischer Leberzirrhose mit Ikterus (HAYEM), bei 5 Fällen von Anämie (ENGEL), einem Fall von Milz- und Leberschwellung (BUB), bei welchem aneinandergeklebte Blutkörperchen auf Druck sich vor ihrer Trennung in lange spindelige Figuren auszogen. — Die Erythrozyten einer Fledermaus hafteten mit ihren Kanten aneinander (LISTER). Bedingungen, welche die Gerinnung erhöhen, sollen auch die Klebrigkeit steigern (BUB). Substanzen, welche wie Kolloide die Oberflächenspannung ihres Dispersionsmittels verringern, sammeln sich an den Oberflächen dieser Flüssigkeit

und bilden ein visköses, klebriges Häutchen. Geldrollenbildung beruht auf gleichzeitiger Wirkung der Oberflächenspannung und des klebrigen Häutchens. Ist der erste Faktor verringert, der zweite gesteigert vorhanden, so entstehen „lockere“ Rollen (WILTSHIRE). Nach RETTERER ist die Ursache der Geldrollenbildung eine Protoplasmaänderung der äußersten Zellschichten. Veränderungen der Oberfläche ohne gleichzeitige Formänderung durch Härten und Gerben der Blutkörperchen, durch Osmiumsäurefixierung verhindert die Geldrollenbildung (WEBER und SUCHARD).

5. Die Form der Blutkörperchen.

Nach HAYEM ist die Geldrollenbildung unabhängig von der Formenregelmäßigkeit der Blutkörperchen. WEIDENREICH erkennt als normal nur die Glockenform an, die besonders an den Rollenden gut nachweisbar sei. JOLLY findet dagegen in Mitte und Ende der Rollen meist die Biskuitform, selten die Kalottenform. Nach LISTER, HEIDENHAIN ist die Scheiben- oder Biskuitform Grundbedingung für das Auftreten der Geldrollen. Die Bikonkavität der Scheibe verkleinert die Berührungsfläche und damit die Haftstärke an den anderen Scheiben (HEIDENHAIN). Zwischen je zwei Scheiben befindet sich ein kleines Quantum Plasma, welches einen Teil der elektrischen Ladung behält und dadurch festeres Aufeinanderkleben verhindert (SCHWYTZER). Formänderung der Erythrozyten, die wesentliche Verkleinerung der Berührungs- und damit der Haftflächen nach sich zieht, hebt die Geldrollenbildung auf (LATTES). Geldrollen werden nicht gebildet von kernhaltigen, also leicht bikonvexen Blutkörperchen, wie diejenigen des Frosches (LISTER, RANVIER). Normoblasten beteiligen sich nicht an der Agglomeration der Normozyten (BENEKE). Ungeeignet zur Rollenbildung sind die sphärischen Formen (ROBIN), welche in hypotonischer Kochsalzlösung oder in abgestandenem aktiven Serum gebildet werden (LATTES). 0,8%ige Kaliumnitrat-, 5%ige Natriumsulfat-, 0,5%ige Natriumkarbonat-, 0,7%ige Natriumchloridlösungen verhindern die Rollenbildung infolge geringfügiger Quellung der Erythrozyten (WEBER und SUCHARD). Durch Lezithinlösung werden die Blutkörperchen kleiner, sphärisch und bekommen eine maulbeerartige Oberfläche. Geldrollenbildung, die als Fehlerquelle bei der Blutgruppenbestimmung auftreten kann, wird auf diese Weise vermieden (LATTES). Stechapfelform infolge Hypertonie des Suspensionsmediums führt zu Verlust der Rollenbildung (FICK, GRAWITZ, JOCHIGESS, LATTES, SCHWYTZER, WILTSHIRE). Schnelle Stechapfelformbildung wenig resistenter Blutkörperchen führt zu unvollkommener Geldrollenbildung. BUB beschreibt dies bei einem Fall von schwerem Ikterus, WEBER und SUCHARD bei Kaninchen, Ratte, Meerschweinchen. HAYEM glaubte anfangs bei der Katze trotz

Stechapfelform Geldrollen beobachtet zu haben, gab diese Anschauung aber später auf. Poikilozytose verhindert die Rollenbildung nicht (WILTSHIRE).

6. Oberflächenspannung.

RETTERER, BRINKERHOFF und SOUTHARD lehnen die Theorie der Oberflächenspannung ab, diese, weil die Haufenbildung der Erythrozyten nicht durch Wirkung von Oberflächenkräften erklärt werden könne, jener, weil Geldrollenbildung dann auch im zirkulierenden Blute auftreten müßte. NORRIS (1869), PONDER erwähnen die Bedeutung der Oberflächenspannung für das Zustandekommen der Geldrollen, RANVIER, EMERY halten den Vorgang für ein allgemeines Phänomen kleiner in Flüssigkeit suspendierter Körper. Rollenbildung entsteht nach WILTSHIRE durch Zusammenwirken von Oberflächenspannung und Klebrigkeit, nach BUB durch Attraktion und Kohäsion der Zellen. — Die Vereinigung kleiner, in flüssigen Medien suspendierter Teilchen auf Grund von Kapillarkräften bezeichnet HEIDENHAIN als Sympexis. Da die Molekularkraft der Medien mit steigendem Gehalt an kolloiden Stoffen sinkt, so muß die Blutflüssigkeit das Medium von größerer Molekularkraft sein gegenüber den plasmatischen Körperchen. Die kontraktive Spannung liegt auf seiten der Flüssigkeit, jedes rote Blutkörperchen ist von einer in kontraktiver Spannung begriffenen kapillaren Wasserhülle (0,05 Mikron dick) umgeben, welche sich bis zum Minimum der Ausdehnung zusammenzieht. Die Kapillarrhüllen, welche die roten Blutkörperchen umgeben, weisen das unter den gegebenen Bedingungen erreichbare relative Minimum auf. Sie fließen bei Berührung zweier oder mehrerer Blutkörperchen zu einer gemeinsamen Hülle zusammen, die sich so lange zu verkleinern strebt, bis sie mit Erreichung der Geldrollenform den Charakter einer relativen Minimalfläche angenommen hat. Durch den Kapillardruck werden die Blutkörperchen dabei gegebenenfalls deformiert. (PONDER findet den Durchmesser der Blutkörperchen in den Rollen durchschnittlich größer, als den der freien Zellen.) Es bildet sich dann ein Gleichgewichtszustand zwischen Kapillardruck und eingeschlossener Körperchenmasse aus. Erforderlich zum Zustandekommen der Geldrollen ist Geschmeidigkeit und Biegsamkeit der Blutkörperchen. Verlieren sie diese Eigenschaft, z. B. durch Gerinnung ihres Eiweißes, so zerfallen die Rollen spontan, um sich nicht wieder wie sonst von neuem zu bilden. Um den Eintritt der Sympexis im zirkulierenden Blute hintanzuhalten, genügen Blutströmung und bikonkave Form der Erythrozyten. Bei reiner Scheibenform haften die Zellen infolge der größeren Berührungsflächen fester aneinander. HEIDENHAIN zieht aus seiner Theorie den Schluß, daß Kolloide eine Abschwächung, Kristalloide ein Ansteigen der Molekularkraft des Sus-

pensionsmediums und damit der Geldrollenbildung zur Folge hätten. WEIDENREICH fand aber im Gegenteil Steigerung durch Gelatinezusatz, Abschwächung durch Kochsalzlösung. BRUNTON stellte zur Klärung der Ursache der Geldrollenbildung folgende Modellversuche an: Mit einer Schicht harter Seife bestrichene Streichhölzer klumpen in angesäuertem Wasser zusammen und brechen in alkalischer Flüssigkeit auseinander. — An einem Ende mit Blei belastete Korkscheiben bilden schnell Rollen, wenn ein Teil jeder Scheibe aus dem Wasser hervorragte; völlig untergetaucht ziehen sie sich nicht an, sondern erst dann, wenn sie vorher mit Petroleum getränkt wurden und sich nicht mit Wasser benetzen konnten. Mit Seife beschmierte Korkscheiben bilden keine Rollen, da sie leichter mit Wasser benetzbar sind. Wird die Seifenoberfläche durch Säurezusatz zerlegt, so bildet sich eine geringe Fettsäureschicht und es kommt zur Rollenbildung. BRUNTON hält daher die Kohlensäure des Blutes für eine wesentliche Vorbedingung der Geldrollenbildung, da dadurch fettige Substanzen der Blutkörperchenoberfläche freigemacht würden.

Zweiter Teil: Autoagglutination.

I. Pseudoagglutination.

In weitester Bedeutung bezeichnet der Name alle Agglutinationsformen, welche eine Isoagglutination vortäuschen können (Geldrollenbildung, Auto-, Pan-, Kälteagglutination), im engeren Sinne gestörte Geldrollen- bzw. unregelmäßige Haufenbildung, wie sie bei schwacher Verdünnung des Suspensionsmediums (4:5, 3:4), oder zu starker Konzentration der Blutkörperchenaufschwemmung (10—40 %) auftreten kann. Höher konzentrierte Sera, durch Eintrocknen und Wiederauflösen entstanden, haben die gleiche Wirkung (LATTES). Die Pseudoagglutination ist ein unspezifischer (LATTES, GORONCY), nicht erschöpfbarer, rein physikalischer Vorgang (GORONCY) oder nach MINO gesteigerte Geldrollenbildung und auf die gleichen Ursachen wie die Senkungsgeschwindigkeit zurückzuführen, da senkungsbeschleunigende (Gummi-, Gelatine-, Stärke-, Globulinlösungen) oder -verlangsamende (Lezithinlösung, Entfernung der Globuline) Bedingungen verstärkend bzw. abschwächend auf die Pseudoagglutination wirkten. LATTES hielt anfangs Pseudo- und Autoagglutination für identische Erscheinungen, kam aber später von der Annahme zurück. Die Autoagglutination hat einen höheren Titer als die Pseudoagglutination (JOUSTRA), sie geht nicht wie diese bei Verdünnung in Geldrollenbildung über, wird auch nicht durch Lezithinzusatz aufgehoben (SCHIFF und HALBERSTÄDTER).

II. Spontanagglutination.

Agglutination serumfreier Blutkörperchenaufschwemmungen in isotonischen Kochsalz-, Rohrzucker-, Alanin-, Mannitlösungen wird

von einigen Autoren als Spontanagglutination bezeichnet. Agglutination trat nicht ein, wenn die Blutkörperchen direkt in Rohrzucker- oder physiologische Kochsalzlösung gebracht wurden (BANG), sondern erst dann, wenn sie vorher mehrfach mit Kochsalzlösung gewaschen (BANG, YORKE beim Menschen, ATKIN, GÜRBER bei verschiedenen Säugetieren) oder mit Sulfaten, Nitraten, Chloriden behandelt wurden (BANG). Nach 2—3maligem Waschen agglutinierten die 1—2% igen Suspensionen, nicht aber die 5% igen (ATKIN). In isotonischer Kochsalzlösung findet sich Agglutination serumfreier Blutkörperchen von Kaninchen, Ochse, Hund, um feine Suspensionen von Bariumsulfat und Kalziumfluorid herum, die sozusagen als Kristallisationskerne wirkten (GENGOU). Starke Agglutination zeigt sich um Luftblasen herum (ATKIN). Die Spontanagglutination wird aufgehoben durch Zusatz von: 0,05% iger Kochsalzlösung, 0,00001 % Natriumkarbonat (GÜRBER), Spuren von Vibriolysin, Pepton, Natriumzitrat, Natriumoxalat, Pferdeserum (ATKIN), Natriumzitrat, Serum (GENGOU), Entfernung der Kohlensäure (BANG), 10stündiges Aufbewahren im Eisschrank (GÜRBER). Spontanagglutination trat nicht ein, wenn das Blut in warmer Zitratlösung aufgefangen wurde (YORKE, ROUS und ROBERTSON), war dagegen sehr stark, so daß nur schwierig Suspensionen zu erhalten waren, wenn kalte Zitratlösung zum Aufhängen benutzt wurde, vermutlich weil die Blutkörperchen dabei das Agglutinin vom Plasma absorbierten (YORKE). Die Klumpen können durch Schütteln getrennt werden, in der Ruhe tritt Reagglutination ein (ATKIN). Als Ursache für die Spontanagglutination wird angeführt: Übermäßig starke Entfernung des Serums, Suspension in körperfremden Lösungen (ATKIN), Entladung der Erythrozyten in salzfreien Flüssigkeiten durch geringe Mengen adsorbierter Kohlensäure (COULTER). HÜBENER, DUDGEON vermißten in je einem Fall die Spontanagglutination bei vorhandener Autoagglutination, letzterer fand bei einem westindischen Neger mit tertiärer Syphilis beide Agglutinationsformen gleichzeitig. Nach spezifischer Behandlung schwanden sie.

III. Autoagglutination.

Das Vorkommen einer Autoagglutination wird bestritten von: LANDSTEINER und RICHTER, FISHBEIN, MINOT, RICKETTS, SELLARDS, GUTHRIE und PESSEL. — HEKTOEN glaubte anfangs, sie einige Male gesehen zu haben, hielt sie aber später für sehr selten. BREINL, BRINKERHOFF und SOUTHARD fanden keine Autoagglutinine, DUDGEON keine Autoagglutination im nativen, DEBENEDETTI keine im normalen Blut. DÖLTER, EMERY, MEYER und ZISKOVEN, SCHNEIDER, ZIELKE bestätigen das Vorkommen des Phänomens.

Autoagglutination und Geldrollenbildung.

BIFFI, BRINKERHOFF und SOUTHARD, FAHRAEUS, SHATTOCK identifizieren die beiden Prozesse miteinander. KERNBACH hält Pseudo-, Auto-, Panagglutination und Geldrollenbildung für gleichartige Erscheinungen, zwischen denen höchstens ein Gradunterschied bestehe. Autoagglutination sei gesteigerte Geldrollenbildung (KERNBACH, LATTES), gehe bei Verdünnung in Geldrollenbildung über und sei den gleichen Beeinflussungen wie diese unterworfen (LATTES). Starke Geldrollenbildung, wie sie sich bei Senkungsbeschleunigung findet, kann Autoagglutination vortäuschen (MINO, DEBENEDETTI). YORKE beobachtet gleichzeitiges Vorhandensein beider Erscheinungen. ROUS und ROBERTSON sahen Autoagglutination über Geldrollenbildung entstehen bei Kaninchen, denen täglich kleine Mengen Blut von anderen Kaninchen transfundiert wurden. — Die geldrollenbildende wie die autoagglutinierende Substanz wird mit dem Erythrocyten ausgefällt und bleibt bei der Dialyse im Kollodiumsäckchen (CLOUGH und RICHTER). Geldrollenbildung und Autoagglutination sind nicht gleichzeitig vorhanden (MARTIN, LEBEOUF und ROUBAUD, SCHIFF und HALBERSTÄDTER, HÜBENER beim Menschen, BRAT beim Hunde, KANTHACK, DURHAM und BLANDFORD bei naganainfizierten Pferden, Eseln und Kaninchen). Teilweiser oder völliger Verlust der Geldrollenbildung begleitet die Entwicklung der Autoagglutination beim Kaninchen (ROUS und ROBERTSON).

Unterschiede zwischen Autoagglutination und Geldrollenbildung sind: Das Autoagglutinin wird in der Kälte völlig an die Blutkörperchen gebunden, Geldrollenbildung findet dagegen auch mit in der Kälte gewonnenem Serum statt (GORONCY). Autoagglutination geht bei Verdünnung nicht in Rollenbildung über, bleibt unbeeinflusst von Lezithinlösung (HÜBENER). Verdünnung, Aufbewahren des Serums, Erhitzen der Blutkörperchen auf 38—45° hebt die Geldrollenbildung auf, Erhitzen des Serums auf 100° läßt sie unbeeinflusst, Bakterienwachstum im Serum steigert sie. Die Autoagglutination bleibt dabei unverändert, wird aber durch Erhitzen des Serums auf 70—75° zerstört. Bei perniziöser Anämie vermindert sich die Geldrollenbildung und vermehrt sich die Autoagglutination proportional der Schwere des Falles (WILTSHIRE). Erhitzen des Serums auf 65° steigert die Geldrollenbildung, zerstört die Autoagglutination (CLOUGH und RICHTER). Geldrollenbildung ist eine normale, Autoagglutination eine seltene, pathologische Erscheinung (DUDGEON, WILTSHIRE).

Der Vorgang der Autoagglutination selbst läßt sich 1. im nativen Blut (im dicken oder hängenden Tropfen, in nicht zu dünnen Ausstrichpräparaten), 2. in einer Mischung von Blutkörperchenaufschwemmung mit Eigenplasma oder -serum beobachten. Die Blutkörperchen vereinigen sich zu Klümpchen, die von „Seen“ und

„Straßen“ des Plasmas resp. Serums umgeben sind. Die Blutschicht sieht „körnig“ aus, wie roter Sand in gelbklare Flüssigkeit gestreut, während sie normalerweise einen fast homogenen Anblick bietet und nur von feinen Fäden oder Streifen in engen Maschen durchzogen zu sein scheint.

1. Beobachtung im nativen Blut.

SCHRÖDER V. D. KOLK beschreibt dies im Jahre 1820 bei je einem Fall von Pleuritis, Enteritis, Psoriasis, Gravidität: „in sano sanguine totam rubram massam interstitiis vel striis minus rubris dividi, inque insulas contrahi in inflammato ... flocculos rubros liquore limpido inraturare.“ HUNTER (1835): „in all inflammatory dispositions attraction of red globules to one another becomes stronger.. blood.. spread over any surface appears mottled.. red blood attracting itself and forming spots of red..“ ZANDERS (1828), PAGET finden dies in entzündlichem, NASSE (1836) in faserhäutigem, auch defibriniertem Blute. JONES (1843) benutzt Ausstrichpräparate zur Beurteilung größerer oder geringerer Speckhauttendenz. — Das Phänomen ist stark bei Malaria, schwächer und später eintretend bei Tuberkulose- und Typhuskranken, bei Septikämien und bei Gravidität war es schon nach 8 Sek. vorhanden (BIGLIERI, „spontane Hämagglutination“). Bei vielen Hunderten von anämischen Malariakranken, mehreren Fällen von malarischem Coma und Schwarzwasserfieber ergaben dicke Ausstriche eine „granulierte“ Schicht. Die Senkungsgeschwindigkeit geht der Stärke des Blutsymptomes und der Anämie parallel (HIRSCHFELD). Bei 5 Fällen von Anämie legten sich die Blutkörperchen sofort nach Aufbringen auf den Objektträger zu Klumpen von einigen Dutzenden und Hunderten zusammen und zeigten nur geringe Geldrollenbildung. Die einzelnen Erythrozyten erschienen sehr klebrig und waren sehr leicht zu deformieren (ENGEL, „Verklumpungsanämie“). BECK findet die Erscheinung deutlicher, wenn der mit einem Blutstropfen beschickte Objektträger schräg zum Trocknen aufgestellt wurde. Als Ursache vermutet er Verdünnung des Blutes infolge Anämie. DUBOIS, SCHILLING beschreiben „sandiges“ Aussehen eines dicken Tropfens bei Trypanosomiasis, KLEIN abnorme Kohärenz und Konglomeratbildung der Blutkörperchen bei Leberzirrhose. Lief Blut von Tieren, denen Eiweißkörper, Pepton und Gelatine injiziert worden waren, an der Reagensglaswand herunter, so sah das Glas wie „gesprenkelt“ aus. Blutkörperchenhäufchen waren in das farblose Plasma eingebettet (BRAT). Kaninchen, denen täglich passendes Kaninchenblut transfundiert wurde, zeigten Klumpung ihrer Erythrozyten innerhalb 12 bis 40 Sek. Der Klumpungsvorgang ließ sich bei Stase intravasal im Kaninchenohr beobachten (ROUS und ROBERTSON). GUTHRIE und HUCK fanden Autoagglutination bei 3 Geschwistern, CLOUGH und

RICHTER bei einem Patienten und dessen Tochter. — Die Autoagglutination einer rekurrensinfizierten Ratte war nicht bei den Jungen derselben nachweisbar (NATTAN-LARRIER).

2. Mischung von Blutkörperchenaufschwemmung mit Eigenserum.

Autoagglutination trat in folgenden Mischungsverhältnissen ein: 10 Tropfen frischen Serums mit 1 Tropfen gewaschener Blutkörperchen (WIDAL, ABRAMI und BRULÉ bei 4 Fällen von hämolytischem Ikterus), gleiche Teile Serums und einer 5%igen Suspension gewaschener Blutkörperchen in Kochsalzlösung oder 10 Teile Blut zu 1 Teil 10%iger wässriger Natriumzitratlösung (ROUS und ROBERTSON bei Kaninchen, denen täglich Kaninchenblut transfundiert wurde), Serum und kleine Mengen defibrinierten Blutes (LANDSTEINER), Plasma und Blutkörperchenaufschwemmung (BRAT bei Tieren, denen vorher Pepton, Gelatose und Gelatine injiziert worden war), Serum und 3-bis 5%ige Blutkörperchenaufschwemmung (SCHIFF und HALBERSTÄDTER), 1 Tropfen spontan ausgeschiedenen aktiven Serums und geringe Mengen von Zitratblutkörperchen (PLAUT), 1 Tropfen Blutkörperchen eines 4—7 Tage bei Zimmertemperatur gestandenen, defibrinierten Schafblutes und 1 Tropfen Serum. Hierbei und ebenso bei Untersuchung menschlichen Blutes war es gleichgültig, ob die Blutkörperchen vorher gewaschen worden waren oder nicht (BOND). YORKE — ähnlich DUBOIS — verfuhr folgendermaßen: Das Blut wurde in 1 % Natrium citricum und 0,9 % Natriumchlorid in Aqua dest. aufgefangen. Eine 5%ige Suspension der 3mal gewaschenen Blutkörperchen wurde im Verhältnis 1:1 oder 1:20 mit Serum gemischt und in eine Kapillare aufgesogen. Eintropfen von Blut in Natriumzitratlösung zeigte keine Agglutination (DUBOIS), nur ausnahmsweise höhergradige Agglutination (PLAUT bei Geisteskranken), starke Klumpenbildung (YORKE bei trypanosomeninfizierten Tieren). YORKE findet schwache Klumpung selbst an Seiten der besten Deckglaspräparate von normalem Blut, ferner durch Druck auf das Deckglas und bei nicht völliger Reinheit von Objektträger und Deckglas.

IV. Kälteagglutination.

LANDSTEINER stellte als erster fest, daß die Autoagglutination um so stärker ist, je niedrigeren Temperaturen das Blutkörperchen-Serumgemisch ausgesetzt war. HIRSZFELD, BIALOSUKNIA, PRZESMYCKI finden bei Pferden Autoagglutination nur in der Kälte. Bei zirka 0° ist die Autoagglutination stärker als in der Wärme (LATTES, MINOT, OTTENBERG, GORONCY, BADINO, v. ÖTTINGEN, DUBOIS, HÜBENER, GUTHRIE und HUCK, COHEN und JONES, ROUS und ROBERTSON, KLIGLER, YORKE). Wärme hebt die Agglutination auf (DUBOIS, HÜBENER,

ROUS und ROBERTSON, KLIGLER, SCHIFF und HALBERSTÄDTER). Die Autoagglutination besteht noch bei höheren Temperaturen als denjenigen, welche das Auftreten der Reaktion hinderten (CLOUGH und RICHTER). In der Kälte aufgetretene Autoagglutination läßt sich durch Erwärmen aufheben und tritt bei neuerlichem Abkühlen wieder auf; es handelt sich also um einen reversiblen Prozeß (BIALOSUKNIA und HIRSZFELD, DEBENEDETTI, HÜBENER, CLOUGH und RICHTER, YORKE). Die Reversibilität beruht nicht auf schwachem Titer des Serums (AMZEL und HIRSZFELD). Besonders starke Autoagglutination wird durch folgende Versuchsanordnungen erzielt: 1. Gewinnung des Serums bei 38°, Zufügen einer kleinen Menge defibrinierten Blutes, Anstellen der Reaktion bei 0° (LANDSTEINER). 2. Blutentnahme bei 40°, defibrinieren, warm filtrieren und zentrifugieren. Die blutgefüllten Röhrchen kommen dazu in größere, mit warmem Öl beschickte. Ein Warmwassermantel war zu wenig temperaturbeständig. Gleiche Teile einer 2%igen Suspension der gewaschenen Blutkörperchen und des 1:20—1:1280 verdünnten Serums wurden miteinander vermischt. In der Kälte erfolgte Agglutination (ALEXANDER und THOMPSON). 3. Eintropfen des Blutes in warme Zitratlösung. Schnelles Abzentrifugieren des Plasmas oder Herstellung von Serum bei 37 bis 40° durch Schütteln mit erwärmten Glasperlen. Schlechte Resultate wurden erzielt, wenn das Serum bei Zimmer- oder Eisschranktemperatur gewonnen wurde (ROUS und ROBERTSON). — Die Temperaturspanne, bei welcher eine Agglutination noch stattfinden kann, wird als Wärmeamplitude bezeichnet. Sie beträgt bei Iso- und Heteroantikörpern 0—40°, bei Autoantikörpern 0—5° bzw. 0—20°. Eine hohe Wärmeamplitude ist ein konstitutionelles Merkmal, ist manchmal als pathologisch anzusehen und braucht nicht mit hohem Titer des Serums einherzugehen, findet sich aber auch bei ganz gesunden Tieren und Menschen. Die normale, enge Wärmeamplitude erklärt sich folgendermaßen: Der Organismus produziert Autoagglutinine auf Zerfall der eigenen Blutkörperchen hin. Durch Absorption in vivo verliert das Serum die Möglichkeit, bei höherer Temperatur zu agglutinieren. Breitere Wärmeamplituden fanden sich einmal beim Menschen (bis 20°), einmal beim Pferd (bis 25°). HIRSZFELD, AMZEL, BIALOSUKNIA.) Nach MINO, LATTES tritt die Autoagglutination zwischen 0 und 20° auf, bei stärkerem Titer ist schon bei Raumtemperatur mit dem Eintreten der Reaktion zu rechnen (MINO). KLIGLER findet sie noch bei 20°, ROUS und ROBERTSON beobachten schwache Agglutination bei 35° bei Kaninchen, denen Kaninchenblut transfundiert wurde, SCHIFF und HALBERSTÄDTER beschrieben schwache Agglutination mit gealterten menschlichen Blutkörperchen bei 37°, die bei 45—55° verschwand. Letztere Autoren halten es für unnötig, temperaturspezifische Agglutinine anzunehmen. Das Optimum für die Agglutination liegt bei

niedrigen Temperaturen. Bei Bindung in der Wärme würde nicht alles Agglutinin entzogen, aber doch so viel, daß unter den weniger günstigen Bedingungen der höheren Temperatur die Reaktion nicht zustande kommt. — Starke Autoagglutination bei Zimmertemperatur kann die Blutkörperchenzählung erschweren und unmöglich machen. Dies läßt sich durch Erwärmen der Verdünnungsflüssigkeit und der Zählkammer auf 37° vermeiden (BENNIGHOF, KLIGLER, AMZEL und HIRSZFELD, ALEXANDER und THOMPSON, WYSCHEGORODZEWA).

AMZEL und HIRSZFELD, LATTES, CLOUGH und RICHTER schlagen für die mißverständliche Bezeichnung Autoagglutination den Ausdruck Kälteagglutination vor. Diese ist nach HIRSZFELD und BIALOSUKNIA in der Kälte ein physiologisches Phänomen.

V. Panagglutination.

Da unter echter Autohämagoagglutination nur die durch echte Antikörper bedingte Zusammenballung verstanden werden könne, schlägt MINO den Namen „Panhämagoagglutination“ vor. Normalerweise sei im Blute ein hämagoagglutinierender Antikörper gegen die eigenen Blutkörperchen und gegen die jedes Menschen — gleich, welcher Blutgruppe — vorhanden und — nur in der Kälte — mit einem Titer von 1:20—1:40 wirksam. Geldrollenbildung bleibt auch nach Absorption des Panhämagoagglutinins bestehen (MINO). LATTES hält den Ausdruck Panagglutination für weit besser als Autoagglutination und betrachtet sie als eine physiologische Erscheinung, die am lebenden Individuum aus thermischen Gründen nicht auftreten könne.

Panagglutinierende Seren: Gleichzeitig vorhandene Auto- und Heteroagglutination beschreiben CLOUGH und RICHTER, ALEXANDER und THOMPSON. Auto-, Iso-, Heteroagglutination fand YORKE bei trypanosomeninfizierten Menschen und Tieren gesteigert. Ebenso verhielten sich in der Wärme gewonnene Blutkörperchenextrakte eines trypanosomeninfizierten Kaninchens. GUTHRIE und HUCK beobachteten Auto- und Isoagglutination gegen alle Gruppen, am schwächsten gegen IV, bei drei Geschwistern. COHEN und JONES fanden ein panagglutinierendes Serum, während die betreffenden Blutkörperchen nur vom Eigenserum agglutiniert wurden. VORSCHÜTZ spricht von einer V., panagglutinierenden Blutgruppe bei Seren, die infolge ihres hohen Globulingehaltes Blutkörperchen jeglicher Ladungsgröße agglutinieren. Bei Entzündung findet er eine relative Globulinvermehrung auf Kosten der Albumine, bei Tumoren eine absolute Globulinvermehrung.

Panagglutinable Blutkörperchen: Blutkörperchen wurden nach 11tägigem Stehen im Eisschrank durch beliebige Seren der Gruppen I, II, III, IV, nicht aber von Eigenserum, agglutiniert. Blutkörperchen anderer Personen wurden nach 4—7tägigem Stehen für Serum der

eigenen Gruppe agglutinabel (HÜBENER). Blutkörperchen von Schafblut, welches 4—7 Tage bei Zimmertemperatur stand, wurden von Eigen-, Meerschweinchen- und Menschenserum agglutiniert, denen gegenüber sie in frischem Zustand inaktiv waren. Die frischen Blutkörperchen sprachen also nur auf bestimmte Agglutinine an, die alten reagierten mit allen. Zu der spezifischen Agglutinabilität kam noch eine unspezifische hinzu (BOND). Nach THOMSEN verlieren Blutproben, die längere Zeit bei Zimmertemperatur gestanden haben, ihre Gruppenzugehörigkeit und nehmen Eigenschaften anderer Gruppen an. Bakterielle Einflüsse sollen dabei keine Rolle spielen. Ein besonderes Agens soll menschliche Blutkörperchen aller 4 Gruppen dergestalt verändern, daß sie von allen Menschenblutseren agglutiniert werden. Die Umwandlung geschieht bei 0—20°, das Agens verträgt Erwärmung bis 65° und Eintrocknung (THOMSENSches Phänomen). FRIEDREICH führt das Phänomen auf Wirkung eines Bakteriums zurück, welches er aus den Gelosekulturen von eingetrocknetem Blute, das jenes Phänomen aufwies, isolierte.

VI. Autohämolyse.

DUDGEON, WYSCHEGORODZEWA fanden gleichzeitig vorhandene Autoagglutination und Autohämolyse. KLIGLER, CLOUGH und RICHTER, ALEXANDER und THOMPSON konnten dies nicht beobachten. — Die Punktionsflüssigkeit eines Pleurahämatomes agglutinierte die eigenen Blutkörperchen erst, hämolysierte sie danach (GUILLAIN und TROISIER).

VII. Auto- und Isoagglutination.

1. Unterschiede: Absättigung des Autoagglutinins läßt die Iso- und Heteroagglutination unbeeinflusst (BOND, COHEN und JONES, CLOUGH und RICHTER, DEBENEDETTI). Absättigung der starken Iso- und Heteroantigene scheint das schwächere, unspezifische Autoagglutino-gen mit abzusättigen (BOND). Aderlässe bei Kaninchen brachten einen Autoantikörper hervor bzw. verstärkten ihn und ließen den Isoantikörper unbeeinflusst (ROUS und ROBERTSON). Der Titer der Isoagglutination gegenüber Lezithin-behandelten Blutkörperchen wurde durch Kaliumchloridzusatz gesteigert, derjenige der Autoagglutination herabgesetzt (SCHIFF und HALBERSTÄDTER).

2. Blutgruppen: SCHIFF und HALBERSTÄDTER, THOMSEN finden Änderung der Gruppenzugehörigkeit durch Altern der Blutkörperchen. VORSCHÜTZ stellt eine V. Gruppe auf, welche die panagglutinierenden Seren globulinreichen Blutes umfaßt. WYSCHEGORODZEWA nimmt an, daß ein Autoagglutination aufweisender Patient zu keiner bekannten Blutgruppe gehören könne, da das Serum die Blutkörperchen A, AB, B agglutinierte und die Blutkörperchen von Seren der Gruppe A, AB, B agglutiniert wurden. — Die vielen Abweichungen vom Gruppen-

schema, welche GUTHRIE und seine Mitarbeiter finden, werden von LATTES auf unspezifische Reaktionen zurückgeführt. AMZEL und HIRSZFELD glauben, daß durch Kälteagglutination Untergruppen des Isoagglutinationsschemas aufgefunden werden könnten. — Die Autoagglutination tritt als Fehlerquelle bei der Blutgruppenbestimmung auf (LATTES, GORONCY, UNGER, OTTENBERG). Sie wird vermieden durch Gewinnung des Serums in der Kälte, Anstellen der Isoreaktion bei 22—25°, Kontrolle mit Blutkörperchen der Gruppe 0, welche agglutiniert, nicht aber isoagglutiniert wird.

VIII. Spezifität.

MINO: „Es ist kein echter Antikörper im Blute bekannt, welcher nur die eigenen oder gruppengleichen Blutkörperchen in spezifischer Weise agglutinieren kann.“ ROUS und ROBERTSON: „Normalerweise fehlt ein Autoagglutinin in den Gefäßen des lebenden Tieres, weil die Vereinigung von Antigen und Antikörper nur bei Temperaturen unter der des Körpers stattfindet.“ HIRSZFELD: „Es entstehen keine Antikörper gegen zirkulationseigene Zellen, die unter physiologischen Umständen sich mit ihrem Antigen verbinden könnten.“ LATTES: „Das Wort Autoagglutination drückt aus, daß ein bestimmtes Serum seine eigenen Blutkörperchen agglutiniert. Dabei kann es sich um Geldrollenbildung und Pseudoagglutination handeln, die an Eigenschaften des Serums ohne Antigen-Antikörperreaktion gebunden und unspezifisch ist, d. h. auch mit Blutkörperchen anderer Individuen auftritt. Die echte klinische Autoagglutination findet sich nur bei tiefer Temperatur (0—20°) und unterscheidet sich dadurch von gesteigerter Geldrollenbildung bei Senkungsbeschleunigung. Sie geht mit Antikörperbindung an ein gewisses Antigen der Blutkörperchen einher, es kann eine elektive Absorption erfolgen. Die Antikörperbindung ist nicht spezifisch, da sie sich mit menschlichen Blutkörperchen jeder Gruppe und auch mit tierischen Erythrozyten vollzieht (Pan-, Kälteagglutination). In einigen Fällen gelang allerdings spezifische Antikörperabsorption.“ MINO, GORONCY, KERNBACH, CLOUGH und RICHTER, BOND halten die Autoagglutination für unspezifisch. SCHIFF und HALBERSTÄDTER sprechen von einer halbspezifischen oder einseitig spezifischen Reaktion, HIRSZFELD von einem spezifischen Vorgang, da es gelänge, den Antikörper in der Kälte abzusättigen. Nach BORDET stellt die Autoagglutininbindung einen anderen Mechanismus dar als die reguläre Antigen-Antikörperbindung.

IX. Antikörper und Antigene.

1. Eigenschaften des Autoagglutinins: Es wird in der Kälte von den Blutkörperchen — auch von nicht isoagglutinablen (AMZEL und HIRSZFELD) und auf 100° erhitzten (HUBENER) — und

von den Blutkörperchenstromata (CLOUGH und RICHTER) gebunden und kann bei Benützung einer genügenden Menge Blutkörperchen völlig vom Serum entfernt werden (BIALOSUKNIA und HIRSZFELD, DEBENEDETTI, MINO, GORONCY, ROUS und ROBERTSON, COHEN und JONES, YORKE, SCHIFF und HALBERSTÄDTER, LATTES, CLOUGH und RICHTER, HUBENER).

Bei höheren Temperaturen wird die Bindung gesprengt, das Autoagglutinin frei. Durch Bindung des Antikörpers in der Kälte an die Blutkörperchen, Abpipettieren des Serums, Zufügen von Kochsalzlösung, Absprengen des Antikörpers durch Erwärmen gewannen LANDSTEINER, ROUS und ROBERTSON, CLOUGH und RICHTER freies Autoagglutinin. Bei 0° wird das Autoagglutinin vermutlich wegen der schnelleren Sedimentierung schlechter von flüssigem, als von koaguliertem Blut absorbiert (BADINO). Die autoagglutinierenden Sera verlieren beim Stehen in der Kälte wesentlich an Wirksamkeit (KLEIN). Das Autoagglutinin findet sich schon in frischem Serum (BOND), es wird bei 72° zerstört (YORKE). Die Autoagglutininentwicklung kann als Resultat einer Autoinokulation infolge Zerstörung eigener Blutkörperchen aufgefaßt werden, steht aber in keiner Beziehung zur Entwicklung einer Anämie (YORKE). Zellfreie Blutkörperchenextrakte wirkten auto-, iso- und heteroagglutinierend (KLEIN, YORKE). Erfolgt Extraktion eingetrockneten Blutes bei 0° , so bleiben die Autoagglutinine an den Rückstand gebunden, bei 37° gehen sie mit in Lösung. Extrakt von Blutflecken, die in der Wärme eintrockneten, zeigt mit nicht isoagglutinablen Blutkörperchen deutliche Agglutination; dies ist nicht der Fall bei Flecken, die in der Kälte eintrockneten. Diese Unterschiede können Anhaltspunkte für die Jahreszeit der Entstehung geben (GORONCY).

2. Eigenschaften der Autoagglutinogene: Der Rezeptorenapparat verschiedener Menschenblutkörperchen für das Kälteagglutinin in der eigenen Gruppe ist qualitativ gleich (AMZEL und HIRSZFELD). Das Autoagglutino-gen findet sich nicht in gesunden, frischen Schaffblutkörperchen. Es wird erst mit der Zeit und durch degenerierende Prozesse gebildet und durch Zertrümmerung der Erythrozyten schneller befreit. Es ist in den Zellfragmenten selbst enthalten, nicht frei erhältlich, auch nicht mit dem Hämoglobin auswaschbar. Menschliches venöses Blut, welches durch Tumorgewebe geflossen war, wies — verglichen mit dem Blut des Körperkreislaufs — eine Vermehrung der Autoagglutinine, weniger der Autoagglutinogene auf (BOND).

X. Autoagglutination bei Tieren.

Autoagglutination wird beobachtet bei: Kaninchen (RUBINO, ROUS und ROBERTSON durch Aderlässe und Transfusionen), Pferden, Kanin-

chen in der Kälte (HIRSZFELD, AMZEL, PRZESMYCKI), Pferd (KLEIN und WALSH), Katzen (OTTENBERG und THALHIMMER), Kaninchen, Hunden, Pferden, Meerschweinchen, Hühnern, Rindern (LANDSTEINER), Schafen (BOND, mit gealterten Blutkörperchen), Affe, Esel, Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen (YORKE), verschiedenen Tieren, denen Eiweißkörper, Gelatine, Pepton injiziert wurde (BRAT), chronischen Tieranämien durch Phenylhydrazinvergiftung (SCHILLING). Autoagglutination fand sich bei Trypanosomiasis folgender Tiere: Affe (MESNIL, NICOLLE und AUBERT), Kaninchen, Macacus rhesus (THOMAS und BREINL), Pferde, Maus, Ratte, Ziege (LAVERAN), Macacsen (MESNIL und DUBOIS), verschiedenen trypanosomeninfizierten Tieren (LAVERAN und MESNIL, NATTAN-LARRIER, TODD), Kaninchen, Meerschweinchen, Ziegen, Hunden, Pferden, Affen, Eseln. Im Blut der infizierten Tiere, besonders der großen, weniger der kleinen, finden sich erheblich mehr Auto-, Iso- und Heteroagglutinine als normal (YORKE). — Autoagglutination fand sich außerdem bei: Meerschweinchensurra (LAVERAN und THIROUX), Nagana der Kaninchen, Esel, Pferde (KANTHACK, DURHAM und BLANDFORD), Hundepiroplasmen, Rattenrecurrens (NATTAN-LARRIER).

XI. Autoagglutination vorbehandelter Blutkörperchen.

4—7tägiges Altern der Blutkörperchen brachte die Reaktion hervor (BOND, HÜBENER, SCHIFF und HALBERSTÄDTER). Verstärkend wirkte mehrtägiges Stehen der Blutkörperchen in Eigenserum. Kälte, Gelatinezusatz zum Serum hemmen die Entwicklung, Kochsalzlösung, vorheriges Filtern des Serums beschleunigen und verstärken. Gefiltertes Serum ist agglutininfrei und kann daher das entstehende Agglutinogen nicht gleich absättigen. Deshalb oder wegen der stärkeren Oxydation zeigen die unteren Blutkörperchenschichten defibrinierten Schafblutes mehr Agglutinabilität als die oberen. Vermehrung der Agglutinabilität ist ein Zeichen für das Alter der Zellen. Die Zeitdauer des Schwächerwerdens der Autoagglutination in der Pneumonierekonvaleszenz steht in Beziehung zur Lebensdauer der einzelnen Erythrozyten (BOND). Zerstörung der Blutkörperchen hat vermehrte Agglutination zur Folge, der Körper bildet Autoagglutinine auf Zerfall der eigenen Blutkörperchen hin (BIALOSUKNIA und HIRSZFELD, YORKE). LATTES weist auf Beziehungen der Autoagglutination zu Krankheiten mit Blutkörperchenzerfall hin (Hämolytischer Ikterus, Leberschädigungen, paroxysmale Hämoglobinurie). Eingriffe, die mit Blutkörperchenzerfall einhergehen wie Aderlässe (ROUS und ROBERTSON), Transfusionen (LEVINE und SEGALL, ROUS und ROBERTSON, ALEXANDER und THOMPSON), Eigenblutinjektion (CLAVEAUX und SANCHEZ) rufen Verstärkung der Reaktion hervor.

XII. Autoagglutination und Suspensionsmedium.

1. Serum und Körperflüssigkeiten: Die Autoagglutination ist in den meisten Fällen von Eigenschaften des Serums resp. Plasmas abhängig (LATTES, DEBENEDETTI, HÜBENER, SCHIFF und HALBERSTÄDTER, GUTHRIE und HUCK, SCHILLING). Koagulation bleibt ohne Einfluß (BIFFI, BOND). Zitratblut zeigt verminderte (PLAUT), unverminderte Agglutination (ROUS und ROBERTSON). Die Autoagglutination ist gebunden an die Globuline (LANDSTEINER, BRAT, FAHRAEUS, LATTES, VORSCHÜTZ), an die Euglobulinfraktion (CLOUGH und RICHTER), an das Fibrinogen (STARLINGER), dagegen nicht an die Wirksamkeit eines Komplementes (MINO). Autoagglutination wurde hervorgerufen von Punktionsflüssigkeit eines Pleurahämatomes (GUILLAIN und TROISIER). Milch und blutfreier Peritonealflüssigkeit (LANDSTEINER). Gefiltertes Serum war agglutininfrei. Da Lymphe und Transsudate weniger Antikörper enthielten als das Serum des betreffenden Patienten, glaubt BOND, daß die Kapillarwand einen Teil der Agglutinine abfiltere. Venöses Blut zeigte nach Durchfließen von Strumen und Uterusfibromen infolge Agglutininvermehrung Autoagglutination, die das übrige Körperkreislaufblut nicht bot (BOND).

2. Titer: Es wurden folgende Titer festgestellt: LATTES 1:4, BRAT 1:8, CLAVEAUX und SANCHEZ 1:10, DEBENEDETTI 1:30, bei 0° höher, SCHIFF und HALBERSTÄDTER 1:30, MINO 1:20—1:40, HÜBENER 1:64, CLOUGH und RICHTER 1:500, ALEXANDER und THOMPSON 1:1280, ROUS und ROBERTSON 1:2800. Der Titer ist geringer als derjenige der Isoagglutination und in pathologischen Fällen erhöht (MINO). Er hat keinerlei Beziehungen zur Wärmeamplitude und zur Reversibilität der Reaktion (BIALOSUKNIA und HIRSZFELD).

XIII. Experimentelle Beeinflussung der Reaktion.

Hervorgerufen wird die Autoagglutination durch: verschiedene Tierinfektionen (s. d.), Behandlung der Blutkörperchen (s. d.), des Serums (s. d.), Injektion von Eiweißkörpern, Gelatine, Gelatose, Pepton. Verstärkend wirkt: Vermehrung des Globulingehaltes des Serums (LATTES, FAHRAEUS, VORSCHÜTZ), Hin- und Herschwenken (EISENBERG, PLAUT), Neigen des Präparates (BECK), Zusatz physiologischer Kochsalzlösung (NATTAN-LARRIER bei Trypanosomiasis). Atoxylinjektion bei Trypanosomiasis (Trypanolyse?) (MARTY). Unbeeinflusst blieb die Reaktion von: Dialyse, Inaktivierung, Extraktion mit Chloroform (CLOUGH und RICHTER), Pankreasextrakten (KLEIN), Inaktivierung (PLAUT), Lezithinzusatz (HÜBENER, SCHIFF und HALBERSTÄDTER). Abschwächend wirkt: Kochsalzzusatz (NASSE), Fällung der Globuline (CLOUGH und RICHTER), Erhitzen des Serums auf 72° (YORKE), Filtrieren des Serums durch Porzellanfilter (BOND), Inaktivie-

rung (MINO). — Das körnige Bild autoagglutinierender Blutschichten läßt sich experimentell mit Normalblut herstellen durch Zusatz von: Gummiarabikumlösung (NASSE, LISTER), 5%ige Gelatine-, Gummi- oder Stärkelösung + 0,8% Kochsalz (BRAT), Fibrinogen, schwächer Serumglobulin, noch schwächer Serumalbumin (FAHRAEUS).

XIV. Die Autoagglutination als Diagnostikum.

Für Trypanosomiasis ist die Autoagglutination ein gutes Diagnostikum (MARTIN, LEBOEUF und ROUBAUD, NATTAN-LARRIER, CHRISTY, LAVERAN), ein Verdacht erweckendes Symptom (SCHILLING, TODD), eine unspezifische Begleiterscheinung (BECK, TODD und WOLBACH). Nicht alle Fälle von Autoagglutination waren infiziert, nicht alle trypanosomeninfizierten Fälle wiesen Autoagglutination auf (TODD und WOLBACH). Die Reaktion war bei demselben Kranken an einem Tage vorhanden und fehlte am anderen (BECK). Nach Behandlung mit Atoxyl verschwand die Agglutination (MARTIN und DARRÉ, THOMAS und BREINL, MESNIL, NICOLLE und AUBERT). Dies ist prognostisch günstig zu werten (LAVERAN). Ein bevorstehendes Rezidiv zeigt sich durch Wiedererscheinen der Autoagglutination an (MESNIL). Die Abwesenheit der Reaktion spricht für Abwesenheit der Trypanosomen (DUBOIS). Die Stärke der Reaktion ist abhängig vom Vorkommen der Trypanosomen im Blute, unabhängig von Alter, Geschlecht und Stadium der Krankheit (TODD). — Bei rekurrensinfizierten Ratten bestand direkte Beziehung zwischen der Intensität der Spirochäteninfektion und der Stärke der Autoagglutination. Verschwand diese trotz klinischer Krise nicht, war ein Rezidiv zu erwarten (NATTAN-LARRIER). Bei gesunden Personen fehlt die Autoagglutination, ihr Vorhandensein wies in einigen Fällen auf einen vorher nicht diagnostizierten Infektionsherd hin (BOND).

Methoden: NATTAN-LARRIER unterschied bei Rekurrens fünf Stärkegrade der Autoagglutination, DUBOIS deren drei. (1. stark: große Blutkörperchenhaufen, keine Geldrollen, 2. deutlich: kleinere Blutkörperchenhaufen und Geldrollen, 3. schwach: viel Geldrollen.) MARTY gibt eine Agglutinations-Desagglutinationsprobe an, die er nur bei Trypanosomiasis positiv findet: 5 Minuten nach Herstellen des Blutpräparates starker Druck auf das Deckglas, zuerst zentral, später peripher. Die feine Körnelung normalen Blutes verschwindet ohne wiederzukommen, die grobe trypanosomeninfizierten kehrt nach Aufhören des Druckes wieder. Schwache Reaktion wird nach Atoxylprobeinjektion stärker (Trypanolyse).

Autoagglutination und Senkungsgeschwindigkeit: Es handelt sich um parallele oder wesensgleiche Prozesse (NASSE, BENNIGHOFF, FAHRAEUS, MINO, v. ÖTTINGEN, PLAUT, POPPER und WAGNER, STARLINGER). Die Stärke der Körnelung von Blutaussstrichen ist propor-

tional der Senkungsgeschwindigkeit und unterliegt den gleichen Einflüssen (NASSE, FAHRAEUS). Kaolin, Tierkohle, Bolus alba hemmt infolge Fibrinogenabsorption, Agar-Agar, Gelatine, Gummi acaciae steigert Agglutination und Senkung (STARLINGER). SCHNEIDER hält beides für wesensverschiedene Vorgänge, BIALOSUKNIA und HIRSZFELD deshalb, weil Autoagglutination erst in der Kälte aufträte und von Hypertonie des Suspensionsmediums unbeeinflusst bliebe, wodurch die Senkung gehemmt würde. Bei der Agglutination verklebten die Blutkörperchen, bei der Senkung nicht. Agglutininabsorption lasse die Senkung unbeeinflusst.

XV. Autoagglutination und Erkrankungen.

1. Allgemeines: Autoagglutination ist physiologisch (AMZEL, BIALOSUKNIA, HIRSZFELD, LATTES), ist selten (WIDAL, ABRAMI und BRULE, OTTENBERG, HEKTOEN), ist pathologisch (DUDGEON, MARTIN, LEBOEUF und ROUBAUD, WILTSHIRE, BOND), unter pathologischen Umständen gesteigert (SCHILLING, MINO). Sie wird zurückgeführt auf gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Körpers (MINO), auf Abwehrreaktionen gegen Toxine (BOND). Sie wird gefunden bei: allgemein-entzündlichen Erkrankungen (KOLK, ZANDERS, JONES, HUNTER, NASSE, FAHRAEUS, VORSCHÜTZ), ulzerierten Infektionsherden, Empyem, Typhus, Endokarditis, Halsabszeß, Uteruskarzinom, Purpura (BOND), ist bei bakteriellen Infektionen gesteigert (SCHILLING, BOND).

2. Spezielles: Tropenkrankheiten: Autoagglutination ist vorhanden bei trypanosomeninfizierten Menschen und Tieren (AUBERT, BAGSHAVE, BECK, CHRISTY, COHEN und JONES, DUBOIS, DUTTON und TODD, LATTES, LAVERAN, LEBOEUF, MARTIN und DARRE (menschliche Laboratoriumsinfektion), MARTY, MAYER, MESNIL, NATTAN-LARRIER, NICOLLE, ROUBAUD, SCHILLING, THOMAS und BREINL, WOLBACH, YORKE), bei Rekurrens (NATTAN-LARRIER, TODD), Surra (LAVERAN und THIROUX), Nagana (KANTHACK, DURHAM und BLANDFORD), Piroplasmen (NATTAN-LARRIER), Beri-Beri (TODD), Malaria (DUBOIS, HIRSZFELD, BIGLIERI), Parasiten, Filaria, Frambösie (DUBOIS). Leber- und Blutkrankheiten: Leberzirrhosen (HAYEM 1889, KLEIN, REITMANN 1890), TOGUNOWA, SCHAMOW und JELANSKY), Hepatosplenomegalie (MINO, BUB), Hepatitis syphilitica (TODD), Hämolytischer Ikterus (WYSCHEGORODZEWA, DARRE, MARTIN, WIDAL, ABRAMI und BRULE), nicht bei experimentellem hämolytischen Ikterus (WIDAL, ABRAMI und BRULE). Autoagglutination wurde ferner beobachtet bei: paroxysmaler Hämoglobinurie (MINO), Anämie (EHRlich und LAZARUS, LABBE und BITH, SCHILLING, ENGEL, HIRSZFELD, BOND, WILTSHIRE [perniziöse Anämie], ROBERTSON und ROUS, COHEN und JONES), Leukämie (ALEXANDER und THOMPSON).

Erkrankungen des Respirationstraktes: Pleuritis (KOLK),

Pleuraempyem (BOND), Bronchitis (MICHON), Tuberkulose (BIGLIERI, SCHILLING, DUDGEON), Pneumonie (RUBINO, CLOUGH und RICHTER [+ Mitralsuffizienz], CLAVEAUX und SANCHEZ, BOND).

Verschiedene Erkrankungen: Sepsis (SCHILLING, BIGLIERI), Enteritis (KOLK), Epilepsie (DUDGEON), Psoriasis (KOLK), Gravität (KOLK, BIGLIERI), Syphilis (DUBOIS, DUDGEON, BOND), Hypothyreose, Mongolie (LATTES).

Dritter Teil: Experimente.

Die Angabe von FAHRAEUS, daß die Agglutinationstendenz der roten Blutkörperchen, wie sie sich in mehr oder weniger körnigem Aussehen dünner Blutschichten äußere, einen direkten Schluß auf den Grad der zu erwartenden Senkungsgeschwindigkeit erlaube, wurde an 108 Patienten der Poliklinik des Institutes für Krebsforschung nachgeprüft. Die Senkungsgeschwindigkeit wurde in jedem Falle nach der WESTERGRENSchen Methode bestimmt. Gleichzeitig wurde ein mittelgroßer Blutstropfen aus der Fingerbeere entnommen und auf einem Objektträger unter kreisförmigen Bewegungen mittels Glasstab oder der Ecke eines zweiten Objektträgers gleichmäßig bis zur Größe eines 10-Pfennigstückes ausgebreitet. Die entstehende Blutschicht soll etwas dicker sein als ein gewöhnlicher Blutausrich, nicht aber so dick, daß an irgendeiner Stelle Gerinnungserscheinungen sichtbar werden. Auf- und Durchsicht des so hergestellten eingetrockneten oder noch feuchten Präparates bietet in Fällen mit normaler oder geringfügig erhöhter Senkungsgeschwindigkeit das Bild einer homogenen, rötlichen bis rotbräunlichen Fläche, die höchstens von feinsten Kreis- oder spindelförmigen Spalten durchzogen erscheint. Blut mit stärker erhöhter Senkungsgeschwindigkeit (etwa ab 20 mm in der ersten Stunde) bot dagegen den schon mehrfach erwähnten „körnigen“ Anblick, wobei die Größe der Klümpchen und die Distanz zwischen den einzelnen Klümpchen annähernd proportional dem Grade der Senkungsbeschleunigung zunahm, um in Fällen mit 50—60 mm Einstundenwertes meist maximal zu werden. Eine weitere Steigerung der „Körnelung“ ließ sich in den beobachteten Extremfällen mit einer Senkungsgeschwindigkeit von 80—100 mm in der ersten Stunde nicht erkennen. Die Klumpung trat — in den schnellstsenkenden Fällen am frühesten — nach ca. 1 bis 5 Minuten ein und erschien im eingetrockneten Präparat oft ein wenig schwächer als in noch feuchtem Zustand. Schwenken oder Schütteln des Präparates blieb — im Gegensatz zu der Beschleunigung oder Auflösung, welche die Isoagglutination dadurch erfährt — wirkungslos. Auch war es gleichgültig, ob der Objektträger in horizontaler oder schräger Lage, welche letztere BECK empfahl, zum Trocknen aufgestellt wurde.

Der Blutstropfen wird am zweckmäßigsten der Fingerbeere entnommen, da in 10 Fällen, wo Blut aus Finger und Ohr gleichzeitig untersucht wurde, sich ein zum Teil recht wesentlicher Unterschied der Präparate erkennen ließ, wobei das Blut aus dem Ohrläppchen stets eine mehr oder weniger schwächere Agglutination aufwies als das Fingerblut des betreffenden Patienten. Die Fingerbeere wird mit Äther gereinigt, auch Alkohol ist verwendbar, hat aber, wenn er nicht völlig auf der gereinigten Hautfläche verdunstet ist und sich in Spuren dem Blutstropfen beimengt, eine Abschwächung der Körnelung zur Folge. Nur gut gereinigte Objektträger dürfen zur Verwendung kommen, Staub und andere Verunreinigungen können schwache Agglutination vortäuschen.

Von 4 Karzinomkranken wurde der auf den Objektträger gebrachte Blutstropfen erst kurz vor Eintritt der Gerinnung in der oben angegebenen Weise verteilt. Die vorher sichtbar gewesene starke Klumpung trat danach nicht oder nur in geringem Grade wieder ein. Vielleicht läßt sich das darauf zurückführen, daß der größte Teil des Fibrinogens schon als Fibrin ausgeschieden war, denn Zitratblut wies in einigen, aber durchaus nicht in allen Fällen nach Aufhebung der Agglutination durch Umrühren eine Reagglutination auf.

Nach den Untersuchungen von HIRSZFELD erscheint es selbstverständlich, daß auch die gerade herrschende Temperatur bei Anstellung der Probe nicht unbeachtet gelassen werden darf. Bei 8 daraufhin untersuchten Blutproben fand sich bei 0° in normalem Blute eine deutliche Klumpung, die bei Zimmertemperatur verschwand, schnellsenkendes Blut zeigte bei 0° verstärkte, bei 37° abgeschwächte Körnelung verglichen mit den bei Zimmertemperatur gehaltenen Präparaten. In der Beurteilung der Proben muß also der Temperatur, bei welcher sich die Eintrocknung vollzog, Beachtung geschenkt werden.

Selbst bei Ausschluß aller besprochenen Fehlerquellen fanden sich einige wenige Fälle, die trotz stärkerer Senkungsgeschwindigkeit keine oder nur geringe Klumpung aufwiesen. Stärker gekörnt erschienen auch die Präparate, wo eine Beschleunigung der betreffenden Senkungsreaktion erst in der zweiten Stunde auftrat.

Obwohl einige „Versager“ zu beobachten waren, erscheint es doch gerechtfertigt, diese höchst einfache und auch unter den primitivsten Verhältnissen anwendbare Probe zu schnellster Schätzung der Senkungstendenz der roten Blutkörperchen zu empfehlen. Je nach Notwendigkeit und Möglichkeit ist eine genaue Prüfung der Senkungsreaktion anzuschließen. Eine geringe Erfahrung und Übung genügt, um praktisch verwertbare Ergebnisse zu erhalten, was auch FAHRAEUS betont. Der „positive“ Ausfall ist höher zu bewerten als der „negative“.

Ob der Vorgang, wie es in der Literatur geschehen ist, als Pseudo-

Spontan-, Panagglutination, als spezifische, halbspezifische, unspezifische Autoagglutination oder als gesteigerte Geldrollenbildung zu bezeichnen ist, und in welcher Beziehung er zur Kälteagglutination steht, soll hier unerörtert bleiben. —

Substanzen, welche die Senkungsgeschwindigkeit erhöhen oder herabsetzen, wirken in gleicher Richtung auf die Agglutinationsstärke eines Blutropfens. Zusatz von 1 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung oder 3,8- oder 5%iger Natrium-citricum-Lösung zu einem gleich großen Tropfen Blutes ließ nach gleichmäßiger Mischung und Ausbreitung auf dem Objektträger auch dann keine Agglutination erkennen, wenn Blut mit starker Senkungsbeschleunigung verwendet wurde. Daß hierbei der starken Verdünnung, die eine zu große Entfernung der einzelnen Blutkörperchen voneinander zur Folge hat, eine wesentliche Bedeutung zuzuerkennen ist, geht daraus hervor, daß mit so geringen Mengen Natriumzitratlösung versetztes Blut, wie es zur Anstellung der Senkungsreaktion benutzt wird, seine Klumpungstendenz in frischem Zustande wie auch nach 24stündigem Stehen unverändert beibehalten hat. Es fanden sich allerdings einige Ausnahmen, bei denen Agglutination im nativen Blut vorhanden war, im frischen wie auch im 24 Stunden alten Zitratblut dagegen vermißt wurde. Selten fehlte sie im gealterten Zitratblut, wenn sie im frischen vorhanden war, noch seltener war das Umgekehrte zu beobachten.

Eine Klumpung, die derjenigen im nativen Blute etwa entsprach, ließ sich feststellen, wenn Blutkörperchen senkungsbeschleunigter Fälle gewaschen, d. h. zweimal mit der 6—10fachen (einmal gewechselt) Menge physiologischer Kochsalzlösung vermischt 3—5 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und daraufhin mit dem vorher abgetrennten eigenen Zitrat- oder Oxalatplasma oder mit Eigen-serum zusammengebracht wurden. Eintrocknetes Serum wie Plasma vermochte noch nach 19 Tagen, wenn es mit einigen Tropfen Leitungswasser, die ungefähr dem früheren Volumen entsprachen, aufgelöst wurde, die eigenen Blutkörperchen zu agglutinieren. Eine längere Prüfung war wegen völliger Zerstörung der Blutkörperchen infolge eingetretener Hämolyse und Fäulnis unmöglich.

Von senkungsbeschleunigten Substanzen wurden geprüft: Lösungen von Agar-Agar, Stärke, Gummiarabikum, Gelatine in physiologischer Kochsalzlösung. Die beiden ersterwähnten hatten keine nennenswerten Verstärkung der Körnelung im Objektträgerpräparat zur Folge, in ausgesprochenem Maße war dies dagegen mit Gelatine und Gummi der Fall (vgl. LISTER, BRAT), und zwar trat um so stärkere Agglutination ein, je höher die Konzentration der benutzten Kolloide war. Das Agglutinationsoptimum liegt bei Gelatine ungefähr bei 3—5 %. Eine 10%ige Lösung bringt nur noch schwache, wenn auch deutliche Klumpung zustande, eine 40%ige hat nicht die geringste derartige Wir-

kung mehr, die Blutkörperchen werden, bevor sie sich zu größeren Aggregaten vereinigen können, an Ort und Stelle „festgeleimt“. Bei Gelatinelösungen nimmt die Stärke der Klumpung geradlinig mit steigender Temperatur zu bis zu dem Punkt, wo die Blutkörperchen infolge der Hitze zerstört werden. Die Gummilösungen verhielten sich in dieser Beziehung gerade entgegengesetzt, sie agglutinierten in der Kälte stärker als in der Wärme.

Eine auf Gelatine- oder Gummizusatz erfolgte Klumpung tritt auch dann wieder in Erscheinung, wenn sie mehrmals durch Umrühren mit dem Glasstab usw. aufgehoben worden war. Es erwies sich auch als gleichgültig in bezug auf die Stärke der Klumpung, ob der Blutstropfen sofort nach der Entnahme oder erst 5 Minuten später mit der Gummi- bzw. Gelatinelösung vermischt und ausgebreitet wurde. Die 2%ige Gelatine- und 5%ige Gummilösung klumpten normales Blut sowie schnellsenkendes Blut in ungefähr gleicher Stärke und nach ungefähr gleicher Zeit. Dasselbe war auch gegenüber normalem venösen und arteriellen (Art. radialis) Blut der Fall. — Ähnlich den Kochsalzlösungen zur Resistenzbestimmung wurden 15 verschiedene hypotonische Gelatine- und Gummilösungen hergestellt, die einen Kochsalzgehalt von 0,28, 0,30, 0,32 usw. bis 0,56 % besaßen. Je 1 Tropfen Blut wurde mit je einem gleich großen Tropfen der verschiedenen Lösungen vermischt und ausgebreitet. Während sich mit Hilfe der Gummilösungen die Maximalresistenz der Blutkörperchen annähernd schätzen ließ, weil ja die Gummilösung wesentlich nur intakte, nicht aber völlig zerstörte Blutkörperchen klumpt, war dies mit der Gelatinelösung nicht möglich, da hier Temperaturdifferenzen eine zu große Rolle spielten. Normales Blut zeigte mit 0,28 % Kochsalz enthaltender 1%iger Gelatinelösung bei Zimmertemperatur Hämolyse und nicht die geringste Agglutination. Wurde jedoch die betreffende Gelatinelösung auf ca. 70° erwärmt, so fand sich deutliche Agglutination. Es ließ sich nicht entscheiden, ob die Stärke der Agglutination durch Gelatinelösung infolge der erhöhten Temperatur so weit gesteigert wurde, daß auch Blutschatten geklumpt wurden. — In Leitungswasser gelöste Gelatine wirkte in frischem Zustand auf frisches Blut hämolyisierend. Nach 2—4 tägigem Stehen bei Zimmertemperatur trat keine Hämolyse, sondern deutliche Agglutination ein. Inwieweit Beziehungen (Bakterienwachstum) zum THOMSENSchen Phänomen der Panagglutinabilität gealterter menschlicher Blutkörperchen bestehen, muß offen gelassen werden.

Zum Nachweis, daß das Plasma die Ursache der Autoagglutination wie auch der Senkungsbeschleunigung darstellt, wurden folgende Experimente durchgeführt. Im Zitratblut von 10 Patienten mit starker Senkungsbeschleunigung (50—120 mm Einstundenwert nach WESTERGREN oder 15—20 Minuten nach LINZENMEIER) und von 10 Patienten

mit normaler Senkungsreaktion wurden durch Zentrifugieren die Blutkörperchen vom Plasma abgetrennt, das Plasma abpipettiert, die Blutkörperchen in der oben geschilderten Weise gewaschen. Sodann wurde auf einem Objekträger eine kleine Menge (ca. 1 Öse) der langsamsenkenden Blutkörperchen in einen Tropfen des schnellsenkenden Serums gebracht, und ebenso 1 Öse schnellsenkender Blutkörperchen in einen Tropfen langsamsenkenden Plasmas. Da die Ergebnisse derartiger Blutkörperchen-Plasmavertauschungsversuche, gleichgültig, ob man sie in Senkungsröhren, im hängenden Tropfen oder im einfachen Tropfen auf dem Objekträger anstellt, durch Eintritt einer Isoagglutination gestört, ja geradezu wertlos werden, gelangten in obigen Vertauschungsversuchen zu jedem Experiment nur gruppengleiche Blutproben zur Verwendung. Es wurden also die Blutkörperchen eines normalen Blutes mit dem Plasma einer gruppengleichen schnellsenkenden Blutprobe gekreuzt, und ebenso „Schnell“blutkörperchen mit gruppengleichem Normalplasma. Diese Blutkörperchen-Plasmakreuzung wurde angestellt

- 6mal mit je 2 Blutproben der Gruppe A,
- 3mal mit je 2 Blutproben der Gruppe B,
- 1mal mit je 2 Blutproben der Gruppe O.

Es ergab sich, daß das Schnellplasma eine starke Klumpung der Normalblutkörperchen zur Folge hat, wohingegen die Schnellblutkörperchen vom Normalplasma gar nicht oder nur geringfügig agglutiniert wurden. In 2 der 10 Fälle waren diese Unterschiede relativ schwach, während sie in den restlichen 8 Fällen als stark, ja beinahe als extrem bezeichnet werden konnten. 1 Normalplasma der Gruppe AB (isoagglutininfrei) bot mit den Blutkörperchen eines sehr stark senkungsbeschleunigten Falles der Gruppe B zusammengebracht ein völlig normales Tropfenbild, d. h. nicht die geringste Körnelung war zu beobachten. Aus alledem geht hervor, daß, wie zu erwarten war und wohl auch allgemein angenommen wird, das Plasma als Hauptfaktor für das Zustandekommen der Senkungsbeschleunigung wie auch der Autoagglutination anzusehen ist, demgegenüber es fast als gleichgültig erscheint, ob die damit geprüften gruppengleichen Blutkörperchen einem normalen oder schnellsenkenden Blute entstammen.

Eine weitere Stütze findet diese Anschauung in folgenden Versuchen, die gleichzeitig darauf hinweisen, daß die Senkungsbeschleunigung wie auch die ihr zugrunde liegende Autoagglutination der Blutkörperchen auf völlig unspezifischer Wirkung einer in den betreffenden Fällen im Plasma vorhandenen Substanz beruhen.

Eine frische Aufschwemmung von *Saccharomyces cerevisiae* in Wasser wurde mit etwa gleichen Mengen schnellsenkenden Serums (von einer perniziösen Anämie stammend) vermischt. Es wurden Hefe-

zellen deswegen gewählt, weil sie bezüglich ihrer Größenverhältnisse und der Formähnlichkeit als das für Vergleichszwecke mit Blutkörperchen geeignetste Modell erschienen. Schnellserum mit Hefeaufschwemmung etwa 1:1 gemischt ergab im einfachen Tropfen auf dem Objektträger und im hängenden Tropfen makroskopisch wie mikroskopisch eine starke Agglutination. Normalplasma ließ diese Wirkung auf die Hefezellen in den Kontrollversuchen vollkommen vermissen. Ein der Geldrollenbildung der Blutkörperchen analoger Vorgang konnte bei den Hefezellen nicht beobachtet werden. In vereinzelter Stellen der durchmusterten Präparate lagerten sich zwar 6—8—12 Hefezellen während der mikroskopischen Beobachtung in einer geraden Linie aneinander, man wird dies aber seiner Seltenheit wegen als einen zufälligen Befund aufzufassen haben, um so mehr, als derartige Reihen durch geringfügigste Strömungen auseinandergerissen wurden. Der Mangel der Geldrollenbildung bei Hefezellen ist vielleicht durch ihre elliptoide Form bedingt, welche entgegen der Biskuit- oder Glockenform der Blutkörperchen keine flache Seit- zu Seiteneinanderlagerung der einzelnen Zellen gestattet. Schnellserum agglutiniert eine Hefeaufschwemmung am stärksten bei 0°, schwächer bei 18°, am schwächsten bei 40°. Ob Beziehungen zur spezifischen Kälteagglutination (HIRSZFELD) bestehen, muß offen gelassen werden. Ähnlich wie Blut nur in schwächeren Ausmaßen wurden Hefeaufschwemmungen von zugesetzten Gelatine- und Gummilösungen zur Klumpung gebracht. Eine schwache, undeutliche Agglutination bewirkte Zusatz von Agar-Agarlösung. Stärkelösung erwies sich in den betreffenden Versuchen als wirkungslos. Wurde 1 Tropfen Blut, 1 Tropfen Hefeaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung mit Gelatinelösung (in physiologischer Kochsalzlösung) oder mit Schnellserum vermischt, so wurden die Blutkörperchen und Hefezellen agglutiniert, aber zu völlig voneinander getrennten Klümpchen.

Eine Hefeaufschwemmung wurde zu gleichen Teilen mit dem abzentrifugierten schnellsenkenden Plasma von 4 verschiedenen Fällen vermischt und die Senkungsgeschwindigkeit der Hefezellen in WESTERGRENSchen Blutsenkungsröhren bestimmt. Zur Kontrolle diente eine gleichkonzentrierte, in gleicher Weise mit Normalplasma gemischte Hefeaufschwemmung. In allen 4 Fällen sanken die Hefezellen unter dem Einfluß der schnellsenkenden Plasmata 2—5mal so schnell als in den Kontrollproben mit Normalplasma. In einem Falle, wo ein extrem senkungsbeschleunigtes Plasma (15 Minuten nach LINZENMEIER) mit Hefeaufschwemmung versetzt wurde, ließ sich nach ungefähr 20 Minuten schon mit bloßem Auge erkennen, daß kleine Klümpchen in der in WESTERGRENRöhren befindlichen Hefeaufschwemmung auftraten und sich rasch zu größeren Klumpen vereinigten, welche schneller als die kleineren Aggregate sanken und bei ihrem

Sinken zu noch größeren, geradezu groben Klumpen anwuchsen, eine Erscheinung, die in keinem der Kontrollversuche mit Normalplasma auch nur angedeutet zu beobachten gewesen wäre. Bei allen diesen Experimenten ist es wesentlich, mit völlig gleichkonzentrierten Lösungen zu arbeiten, da schwächere Konzentrationen eine schnellere Senkung, stärkere eine verzögerte Senkung zeigen. Am praktischsten erwies sich eine jedesmal frisch bereitete 15%ige Hefestammlösung in Wasser, die vor jeder Entnahme der einzelnen Versuchsmengen gut aufgeschüttelt wurde. Im Versuch wurde eine kleine Menge zu gleichen Teilen mit Plasma gemischt angesetzt. Nur gleichkonzentrierte Hefeaufschwemmungen mit gleichen Teilen normalen und schnellsenkenden Plasmas vermischt liefern verwertbare Ergebnisse.

Die Versuche mit Hefeaufschwemmung lassen deutlich erkennen, daß die schnelle Senkung der Blutkörperchen wie auch deren Autoagglutination von Substanzen im Plasma (Fibrinogen, Globuline usw.) abhängig ist, die in völlig unspezifischer Weise die Suspensionsstabilität kleinster Körper herabsetzen. Die Ansicht der Autoren, welche die Autoagglutination nur als Ausdruck des Geldrollenbildungsvermögens des Plasmas aufgefaßt haben wollen, läßt sich durch diese Versuche mit Hefeaufschwemmung nicht stützen, da Schnellserumzusatz wohl eine Agglutination der Hefezellen, nicht aber die geringste Geldrollenbildung, selbst in Form einer Übergangserscheinung, beobachten ließ. —

Herrn Professor Dr. Hans HIRSCHFELD bin ich für Überlassung des Themas, für Anregung und Förderung der Arbeit zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

- ABRAMI s. bei WIDAL.
 ALEXANDER und THOMPSON, Autohemaggl. in chronic leukemia. 1925. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 85, S. 1707.
 AMZEL und HIRSCHFELD, Über die Kälteagglutinine der Erythrozyten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und exp. Therapie. Bd. 43, 1925, S. 526.
 AUBERT s. bei MENSIL.
 ASCOLI, Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Sera. Münchn. med. Wochenschr. 1901, S. 1239.
 BADINO, Policlinico S. P. 33, 433, 1926.
 BAGSHAVE, The leucocytic formula in trypanosomiasis. Sleep-Sickness-Bur. Bull. S. 91.
 BECK, Diagnose der Schlafkrankheit. Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt. 31, 60, 1911.
 BENKE, Handbuch der allg. Pathologie von Krehl und Marchand. 1913, II, 2, S. 143, 151.
 BENNIGHOF, Klinische Untersuchungen über die Senkungsgeschw. der rot. Blutkörperchen im Zitratblut. Münchn. med. Wochenschr. 1921, S. 1319.
 BANG, Physico-chemische Verhältnisse der Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 16, S. 255, 1909.
 BIALOSUKNIA und HIRSCHFELD, Über normale Agglutination (polnisch). Przegląd epidemjologiczny. Bd. 1, S. 437, 1921.

- Études sur l'agglutination des glob. rouges. Cpt. rend soc. biol. Bd. 89, S. 1361, 1923.
- BIFFI, Sulle emoagglutinine del sangue umano. Ann. d'Ig. sperim. Bd. 13, 1903, S. 232 u. 253; ref. in Bull. Inst. Pasteur 1903, I, S. 526.
- BITH s. bei LABBÉ.
- BLANDFORD s. bei KANTHACK.
- BOND, On autohemaggl. contrib. to the phys. a. path. of the blood. Brit. med. Journ. 1920, S. 925 u. 973.
- BORDET, Traité de l'immunité.
- BRAT, Über die Einwirkung der Eiweißkörper auf die Blutgerinnung. Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 1171.
- Über Senkung und Agglutination d. Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, 1905, S. 380.
- BREINL, Trans. soc. trop. med. and hyg. 1909, S. 29.
- s. bei THOMAS.
- BRINKERHOFF und SOUTHARD, Note upon Erythragglutinins in cyst fluid. Journ. med. research. Bd. 9, 1903, S. 28.
- BRULÉ s. bei LEGENDRE und bei WIDAL.
- BUB, Über auffallende Klebrigkeit v. Blutkörperchen bei einem Fall von Milz- und Leberschwellung. Inaug. Diss. Würzburg 1906.
- BRUNTON, On a possible cause of clumping in bacilli and formation of rouleaux by erythrocytes. Journ. of pathol. Bd. 7, 1901, S. 53.
- BIGLIERI, Über spontane Agglutination bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 1054.
- CABOT, The clinical examination of the blood. 1904, V. Ed., S. 49.
- CARERI, Sulla cosiddetta autoemoagglutinazione per invecchiamento del sangue. Boll. d. R. Acad. Peloritana giugno. 1922.
- CAVAZUTTI s. bei LATTES.
- CLOUGH und RICHTER, A study of an autoagglutinin occurring in a human serum. John Hopkins Hosp. Bull. Bd. 29, 1918, S. 86.
- CLAVEAUX und SANCHEZ, Revista medica del Uruguay Montevideo. 27, 1924, S. 108; ref. Journ. of Americ. med. assoc. 1024, Bd. 83, S. 879.
- COHEN und JONES, Autohemaggl. in a case of pern. anaemie with subacute combined sclerosis. Lancet 207, 1924, S. 853.
- CHRISTY, Sleeping sickness. Brit. med. journ. 1904, II, 1456.
- COULTER, The isoelectric point of red blood cells and its relation to agglutination. Journ. of gen. physiol. Bd. 3, S. 309.
- DARRÉ s. bei MARTIN.
- DEBENEDETTI, Sull azione agglomerante a freddo dei sieri. Policlinico sez. med. Jg. 31, S. 95, 1924.
- Su un caso dei autoagglutinationi in sangue umano. Policlinico, sez. med. Jg. 31, S. 311.
- DOGIEL, Über die Ursache der Geldrollenbildung im Blute der Menschen und Tiere. Archiv f. Anatom. u. Phys. Phys. Abt. 1879, Bd. III, S. 222.
- DÖLTER, Über d. Einfluß d. Temp. auf d. Aggl. d. Menschenblutes usw. Zeitschr. für Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. 43, S. 128, 1925.
- DUBOIS, Note sur l'autoagglutination des hématies dans la trypanosomiase humaine. Bull. de la soc. de path. exot. 1912, S. 686.
- DUDGEON, On the presence of hemaggl., hemopson., hemolysins in the blood. Proc. roy. soc. London Series B. 1908, Bd. 80, S. 531; 1909, Bd. 81, S. 207.
- DURHAM s. bei KANTHACK.
- DUTTON und TODD, Glandpuncture in trypanosomiasis. Memoir of the Liverpool school of trop. med. 1905, S. 99.
- DYKE, Lancet, 202, 579, 1922.
- EHRlich und LAZARUS, Die Anämie. I. Abt. 1909, S. 23; II. Abt. 1913, S. 133, 140.
- EISENBERG, Über Isoagglutinine und Isolysine in menschlichen Seris. Münchn. med. Wochenschr. 1901, S. 1020.
- ENGEL, Über Verklumpungsanämien. Fol. Haematol. 1924, S. 24.
- Diagnostischer Leitfaden. Leipzig 1920, S. 255.

- EMERY, Immunity and specific therapy. 1909, S. 222.
- FAHRÆUS, Die Suspensionsstabilität des Blutes. Abderhaldens Handbuch der biol. Arbeitsmethoden. Abt. IV, Tl. 3, H. 2.
- The suspensionsstability of the blood. Acta med. scand. 55, 1921, S. 1—228.
- Ein wiederentdeckter Formbestandteil im frischen Blutpräparat. Pflügers Archiv. 202, S. 175.
- FAYRE, System of medicin v. Allbutt und Rolleston. II. Edition 1907, part. II, vol. II, 779.
- FENN, Journ. exp. med. 35, 1922, S. 271.
- FICK, Inaug. Diss. Berlin 1884.
- FRIEDREICH, Bactérie provoquant la panagglutinabilité des hématies hum. Cpt. rend. soc. biol. 96, S. 1079, 1927.
- FISHBEIN, Isoaggl. in man and lower animals. Journ. infect. diseases. 1913, Bd. 12, S. 133.
- GENGOU, Cpt. rend. soc. biol. Bd. 138, S. 926.
- GIBSON, Textbook of medicine. 1901, vol. II, S. 842.
- GORONCY, Über die Bedeutung der Temperatur f. d. Differenzierung der echten und falschen Agglutinine. Dtsche. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, S. 9.
- GRAWITZ, Klinische Pathologie des Blutes. 1911, S. 173.
- GUILLAIN und TROISIER, L'autoaggl. et l'autolyse dans la bilig. hémolyt. Cpt. rend soc. biol. 1909, Bd. 2, S. 463.
- GUTHRIE und HUCK, On the existence of more than 4 isoaggl. groups. John Hopkins Hosp. Bull. 1923, Bd. 34, S. 80.
- GÜRBER, Habilitationsschrift. Würzburg 1904.
- DE HAAN, Über die Senkungsgeschwindigkeit verschiedener Blutarten. Bioch. Zeitschrift 86, S. 298.
- HALBERSTÄDTER s. bei SCHIFF.
- HAYEM, Du sang et de ses altérations anatom. Paris 1889, S. 63, 114, 342, 472.
- Leçons sur les modifications du sang. Paris 1882, S. 354.
- HEIDENREICH, Über d. mikrosk. Untersuch. d. Paras. d. Rückfallfiebers. Berlin 1887, S. 8.
- HEIDENHAIN, Plasma und Zelle. S. 1068.
- Über d. Oberflächenkräfte als Ursache der sog. Geldrollenform der roten Blutkörperchen. Fol. Haematol. 1904, S. 461.
- HEMPEL, Beitr. z. klin. Chir. 1924, Bd. 132, S. 7.
- HEWSON, Experimental inquiries. 1777, part. III, S. 28.
- HIRSZFELD, Über ein neues Blutsymptom bei Malaria. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1917, S. 1007.
- Die Konstitutionslehre im Lichte serologischer Forschung. Klin. Wochenschr. 1924, S. 1180.
- s. bei AMZEL und bei BIALOSUKNIA.
- HOFMEIER zit. bei GRAWITZ.
- HOME, On the changes the blood undergoes in the act of coagulation. Phil. Trans. 1818, Bd. 108, S. 172.
- HÜBENER, Untersuch. über Isoaggl. mit Berücksicht. scheinbarer Abweich. vom Gruppenschema. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1926, 45, S. 223.
- HUCK s. bei GUTHRIE.
- HUNTER, Works, London 1835, I, S. 235.
- JELANSKY s. bei SCHAMOW.
- JOCHIGESS zit. bei GRAWITZ.
- JOLLY, Sur la forme des glob. rouges des mammifères. Compt. rend. soc. biol. 1905, 53, S. 481.
- Quelques remarques à propos de la forme etc. des glob. rouges. Fol. Haematol. 1906, III, S. 183.
- JONES, Guy's hosp. Rep. London II. Series 1851, vol. 7, S. 73.
- On the distinction between healthy and buffy blood in minute quantities. Edinburgh med. and surg. Journ. 1843, 60, S. 309.
- Brit. and For. med. rev. London 1842, Oct.
- JONES s. bei COHEN.

- JOUSTRA, Über echte und Pseudoagglutination (holländisch). *Nederlandsch maandschr. v. geneesk.* Jg. 14, S. 201, 1924.
- KANTHACK, DURHAM und BLANDFORD, On Nagana- or Tse-tsefly disease. *Proc. roy. soc. Series B*, 1898, Bd. 64, S. 100.
- KERNBACH, Contribution à l'étude des pseudo-, auto-, panaggl. *Cpt. rend soc. biol.* 1926, Bd. 95, S. 765.
- KLEIN, Untersuchung der Formelemente des Blutes und ihre Bedeutung für die prakt. Med. *Wien. med. Wochenschr.* 1890, Nr. 36—40.
- *Wien. klin. Wochenschr.* 1901, Nr. 52; 1902, S. 413.
- *Münchn. med. Wochenschr.* 1902, S. 716.
- KLIGLER, Autohemaggl. of human red blood corpuscles. *Journ. of Americ. med. Association.* 1922, Bd. 78, II, S. 1195.
- SCHRÖDER v. D. KOLK, Sanguinis coagulantis historia. *Groningae* 1820, S. 64.
- LABBÉ und BITH, Ictère hémolytique et anémie à rechute. *Bull. e. mém. soc. méd. des hôp. de Paris* 28, S. 292.
- LANDOIS, *Physiologie* 1900.
- LANDSTEINER, Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien. klin. Wochenschr.* 1901, S. 1132.
- Über Beziehungen zw. Blutserum und Körperzellen. *Münchn. med. Wochenschr.* 1903, S. 1812.
- und RICHTER, Über die Verwertbarkeit individ. Blutdifferenzen f. forens. Prax. *Zeitschr. f. Medizinalbeamte.* 1903, S. 85.
- und WITT, Observations on human Isoagglutinins. *Proc. roy. soc. f. exp. biol. a. med.* Bd. 21, S. 389, 1924.
- LANGER, *Zeitschr. f. Heilkunde.* Berlin 1903, Bd. 5, S. 3.
- LATTES, Sulla proprietà emoiopilante dei sieri umani. *Haematologica*, Bd. 5, S. 242, 1924.
- Echte Hämagglutination und Pseudoaggl. in Bez. zur Bluttransfus. *Klinische Wochenschr.* 1923, S. 1219.
- Die Individualität des Blutes. 1925.
- *Arch. di antrop. crim. et méd. leg.* 36, 1925.
- *Haematologica*, III, S. 1, 1922.
- L'individualità del sangue. *Messina* 1923.
- *Ann. méd. lég.* 1923, 5.
- *Archiv ital. de biol.* 64, 3, 1925.
- Sulla autoagglutinatione del sangue. *Haematologica.* 1922, Bd. 3, S. 101.
- Methoden zur Bestimmung der Individualität des Blutes. *Handb. d. biol. Arbeitsmethoden v. Abderhalden.* XIII, 2, H. 5.
- und CAVAZUTTI, *Journ. of Immunol.* 1924, 9, S. 407.
- LAVERAN und THIROUX, Sur le traitement des trypanosomiasés. *Bull. soc. path. exot.* 1908, S. 28.
- und MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiasis. *Paris*, S. 895.
- LAZARUS s. bei EHRLICH.
- LEBOEUF s. bei MARTIN.
- LEGENDRE und BRULÉ, Autoagglutination in *Traité du sang* von Gilbert und Weinberg, II, *Paris* 1921.
- LEVINE und SEGALL, Posttransfusionsreaction. *Surgery, gynecology and obstetrics.* 1922, Bd. 35, S. 313.
- LISTER, *Proc. roy. soc. London* 1869, Bd. 17, S. 429.
- On early stages of inflammation. *Phil. Trans. London* 1858, S. 645.
- LOEB, On the spontan. aggl. of red blood cells of arthropodes. *Univers. of Pennsylv. med. Bull.* 1904, Bd. 16, S. 441.
- MARTIN und DARRÉ, *Bull. et mém. soc. méd. des Hôp. de Paris* 1909, S. 599.
- — Sur les symptômes nerveux du début de la maladie de sommeil. *Bull. soc. path. exot.* 1908, S. 15.
- und LEBOEUF, *Diagn. microsc. de la tryph. humaine.* *Ann. Inst. Pasteur.* Bd. 22, S. 518.
- — und ROUBAUD, Rapport de la miss. d'étud. d. l. malad. d. somm. au Congo franc. 1906—1908, S. 281.

- MARTY, Aggl. et Désaggl. des glob. rouges dans la Trypanosomiasis. Bull. soc. path. exot. 1917, S. 392.
- De la pseudoaggl. des glob. rouges dans quelques affections à parasites sanguicoles. Bull. soc. path. exot. 1917, Bd. 10, S. 484.
- MAYER in Handbuch der pathogenen Protozoen von Provaczek, II, S. 259.
- in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, II. Aufl., Bd. 7, S. 331.
- MENSIL, NICOLLE und AUBERT, Recherches sur le traitement d. inf. exper. à Tryp. gamb. Ann. Inst. Pasteur. 1907, Bd. 21, S. 1.
- MESNIL s. bei LAVERAN.
- MEYER und ZISKOVEN, Über Konstanz d. Bluttypen d. Mensch. u. prakt. Bedeut. d. Bluttypbest. Med. Klin. 1923, Nr. 3.
- MINO, Sull'autoagglutinatione da trnsfus. ripetute. Giorn. di clin. med. Parma, Jg. 4, S. 561.
- Recherche sull'autoaggl. dei glob. rossi nell'uomo. Policlinico, sez. med. Jg. 30, S. 533.
- Einiges über Konstitutionslehre und serolog. Forschung. Deutsche med. Wochenschrift 1924, S. 1533.
- La panemoaggl. del sangue umano. Policlinico sez. prat. Jg. 31, S. 1355.
- Contributo alla cognosceenza dell'emo emoiimpilamento. Riforma medica. 1923, S. 21.
- MICHON, Sur les var. de l'isoaggl. et les infract. aux schémas de Moss. Cpt. soc. biol. Bd. 92, S. 37, 1925.
- MINOT, Methods for testing donors for transf. of blood and consideration of factors influencing aggl. and Haemolysis. Boston med. and surg. Journ. 1916, Bd. 174, S. 667.
- NASSE, Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht. Bonn 1836, S. 34, 203, 231, 236.
- NATTAN-LARRIER, L'autoaggl. des hématies dans la spirillose expérimentale. Bull. Soc. path. exot. III, 1910, S. 425.
- NICOLLE s. bei MENSIL.
- NORRIS, Proc. roy. soc. London 1869, Bd. 17, S. 429.
- OTTENBERG, Medicolegal applic. of human bloodgroup. Source of error. Journ. of the Americ. med. assoc. 1922, Bd. 79, S. 2137.
- und THALHIMMER, Journ. med. research. 1915, Bd. 33, S. 2.
- v. ÖTTINGEN, Beitr. z. Frage d. Senkungsgeschw. d. Erythrozyten im menschl. Blut. Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 118, S. 67.
- PONDER, On sedimentation and rouleauxformation. Quaterly Journ. of exp. phys. Bd. 15, S. 235, 1925; Bd. 16, S. 173, 1926.
- PAGET, Lectures on surgical pathology. IIIrd. Edition, S. 35.
- PLAUT, Unters. über d. Senkungsgeschw. d. Blutkörp. im Zitratblut von Nerven- und Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 279.
- POPPER und WAGNER, Med. Klinik. 1920, Nr. 36.
- RANVIER, Traité technique d'histologie. Paris 1875, Livre I, S. 183.
- REITMANN, Über Bluterbrechen bei Lebercirrhose. Wien. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 20—22.
- REITTERER, De la forme des hématies des mammifères. Cpt. rend. soc. biol. 1906, Bd. 60, S. 1003.
- RICHTER s. bei CLOUGH.
- RICHTER s. bei LANDSTEINER.
- RICKETTS, Infection, Immunity, Serumtherapy. 1906, S. 104.
- ROBIN, Sur quelqu. points de l'anat. et de la phys. des glob. roug. Journ. de l. physiol. par Brown-Séquard. 1858, Bd. 1, S. 283.
- ROUS und ROBERTSON, „Free antigen and antibody circulating together in large amounts. Journ. of exp. med. 1918, Bd. 28, S. 509.
- Autohemaggl. experimentally induced by repeated withdrawal of blood. Journ. of exp. med. 1918, Bd. 27, S. 563.
- ROLLET, Über d. sukzessiven Veränderungen, welche elektrische Schläge an roten Blutkörperchen hervorbringen. Sitzungsbericht der mathemat. naturwissenschaftl. Klasse d. kais. Akad. d. Wissenschaften. Bd. 50, Abt. 2, 1865.

- ROUBAUD s. MARTIN.
- SACKUR, Gelatine und Blutgerinnung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1901.
- SANCHEZ s. bei CLAVEAUX.
- SCHIFF, Die Technik der Blutgruppenbestimmung.
- SCHIFF und HALBERSTÄDTER, Über Agglutinationserscheinungen bei gealterten Blutkörperchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1926, Bd. 48, S. 414.
- SCHAMOW und JELANSKY, Novyj chirurgickij archiv. 1923, S. 565.
- SCHILLING, Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten. Menses Handb. d. Tropenkrankh. III. Aufl., 1924, I, S. 510 u. 593.
- SCHNEIDER, Zur Abrenzung der Aggl. von d. Blutk.-Senkgeschw. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 30 u. 50.
- SCHWYTZER, Die Geldrollenbildung im Blute vom kolloidchem. Standpunkt. Biochem. Zeitschr. Bd. 60, 1914, S. 297.
- SEGALL s. bei LEVINE.
- SELLARDS, The effect of heated serum on rouleauxformation of blood corp. John Hopkins hosp. Bull. 1908, S. 271.
- DE SENAC, Traité de la structure du coeur, de son action et de ses maladies. Paris 1749, Bd. II, Supplément Ch. VIII, S. 654.
- SIRACUSA, Sulla proprietà emopilante dei sieri animali. Haematologica. Bd. 5, S. 395, 1924.
- SHATTOCK, Chromocyte clumping in acute pneumonia etc. Journ. of path. and bacteriol. Bd. 6, S. 303, 1900.
- SOUTHARD s. bei BRINKERHOFF.
- STARLINGER, Über Agglutination und Senkungsgeschwindigkeit d. Erythr. Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 105.
- SUCHARD s. bei WEBER.
- TAYLOR, Austrel. med. journ. 1910, Bd. 15, S. 136.
- THALHIMMER s. bei OTTENBERG.
- THOMAS und BREINL, Pathology and treatment of trypanosomiasis. Mem. of the Liverpoolschool of trop. med. 1905, No. 16.
- THIROUX s. bei LAVERAN.
- THOMSEN, Ein gestaltendes Agens als verändernde Ursache d. isoaggl. Verhaltens der roten Blutkörperchen. Hospitalstidende. Jg. 69, S. 1154.
- THOMSON s. bei ALEXANDER.
- TODD s. bei DUTTON.
- A note on the occur. of autoaggl. in human tryph. Bull. soc. path. exot. 1910, S. 438.
- und WOLBACH, The diagnosis a. distribution of human tryph. Ann. of trop. med. a. parasitol. V. 2, S. 1145, 1911.
- TOGUNOWA, Klinitscheskaja medicina. 1922, No. 20.
- TROISIER s. bei GUILLAIN.
- UNGER, Precautions necessary in the selection of a donor for bloodtransfusion. Journ. of the American medical association. Bd. 76, S. 9.
- VORSCHÜTZ, Worauf beruht das Wesen der einfachen wie der Gruppenagglutination und der verschiedenen Ladung der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 96, S. 383.
- WAGNER s. bei POPPER.
- WEBER und SUCHARD, De la disposition en piles qu'affect. l. glob. rouges. Arch. de physiol. norm et path. Serie II, Bd. 7, S. 521, 1880.
- WEIDENREICH, Fol. Haematol. III, 1906, S. 241.
- Über d. Form d. Säugererythrozyten u. die formbestimmenden Ursachen. Fol. Haematol. 1905, S. 95.
- Stud. über d. Blut u. d. blutbildenden u. blutzerstörenden Organe. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1903, Bd. 61, S. 459.
- WESCECZKI, Biochem. Zeitschr. 1920, 107, 159.
- WIDAL, ABRAMI und BRULÉ, Autoaggl. des hématies dans l'ictère hémolyt. acquis. Cpt. rend. soc. biol. 1909, Bd. 64, S. 655.
- WILTSHIRE, An investigation into the cause of rouleauxformation of human red blood corpuscles. Journ. of pathol. a. bacteriol. 1912/1913, Bd. 17, S. 282.
- WITT s. bei LANDSTEINER.

WOLBACH s. bei TODD.

WYSCHEGORODZEWA, Zur Frage der Autoagglutination. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104, S. 524.

YORKE, Autoagglutination of red bloodcells in trypanosomiasis. Sleep. Sickness Bur. Bull. No. 24, S. 53; Ann. of trop. med. a. parasitol. IV, S. 385; Proc. of the roy. soc. London, Series B, 1911, Bd. 83, S. 238.

ZANDER, Diss. d. signis ex sanguine. Bonn 1828.

ZIELKE, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 41.

ZISKOVEN s. bei MEYER.

Lebenslauf.

Ich, Georg Gustav Walther, wurde geboren als Sohn des Fabrik-Direktors Johann Heinrich Gustav Walther und seiner Frau Martha, geb. Kuhn am 21. April 1906 zu Dresden. Von Ostern 1912 bis Ostern 1915 besuchte ich die Volksschule zu Oberlößnitz, von Ostern 1915 bis Ostern 1924 das Realgymnasium zu Radebeul, wo ich im März 1924 das Abiturium bestand. Von März 1924 besuchte ich die Universität Leipzig, wo ich im März 1926 die ärztliche Vorprüfung bestand. Seit dem Sommersemester 1926 besuchte ich ohne Unterbrechung die Universität Berlin.